Série A, nº 4530
Nº d'ordre :
5377

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES
(DOCTORAT D'ÉTAT)

PAR

JEAN-MAURICE GAZAVE

1re THÈSE. — Contribution a l'étude du deuxième facteur antiscorbutique.

2e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 24 avril 1965 devant la Commission d'examen

MM. A. JOST ..... *Président.*
M. PASCAUD ..... } *Examinateurs.*
J.-L. PARROT ..... }

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS, VIe
1966

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534910_0018

Série A, nº 4530
Nº d'ordre :
5377

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES
(DOCTORAT D'ÉTAT)

PAR

JEAN-MAURICE GAZAVE

1re THÈSE. — Contribution a l'étude du deuxième facteur antiscorbutique.

2e THÈSE. — Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 24 avril 1965 devant la Commission d'examen

MM. A. JOST ..... *Président.*
M. PASCAUD ..... } *Examinateurs.*
J.-L. PARROT ..... }

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

MASSON ET Cie, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, PARIS, VIe
1966

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

PROFESSEURS

Doyen ..... M. ZAMANSKY.

BRELOT	T	Analyse supérieure.
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparée.
GRASSÉ	T	Évolution des êtres organisés.
PRÉVOST	T	Chimie organique.
WYART	T	Minéralogie et Cristallographie.
TEISSIER	T	Zoologie.
MANGENOT	T	Biologie végétale (Orsay).
AUGER	T	Physique quantique et relativité.
MONNIER	T	Physiologie générale.
PIVETEAU	T	Paléontologie.
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).
CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).
LAFFITTE	T	Chimie générale.
N...	T	Géométrie supérieure.
COULOMB	T	Physique du globe
Mlle COUSIN	T	Biologie animale (S.P.C.N.).
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.
BOCQUET	T	Zoologie.
KASTLER	T	Physique (E.N.S.)
EPHRUSSI	T	Génétique.
RIVIÈRE	T	Géologie (S.P.C.N.) et sédimentologie (Orsay).
GAUTHERET	T	Biologie végétale (P.C.B.).
LUCAS R.	T	Recherches physiques.
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.
ARNULF	T	Optique appliquée.
MORAND	T	Physique enseignement.
SOLEILLET	T	Physique (P.C.B.).
FORTIER	T	Mécanique exp. des Fluides.
DRACH	T	Zoologie.
QUENEY	T	Météor. et dynamique atm.
GALLIEN	T	Embryologie.
EICHORN	T	Botanique.
DE CUGNAC	T	Biologie végétale (S.P.C.N.).
Mlle CAUCHOIS	T	Chimie physique.
THELLIER	T	Physique du globe.
L'HÉRITIER	T	Biologie générale (Orsay).
GRIVET	T	Radioélectricité (Orsay).
PONCIN	T	Mécanique générale.
DU BREIL	T	Arith. et Théorie des Nombres.
QUELET	T	Chimie organique.
CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.
CUVILLIER	T	Micropaléontologie.
JUNG	T	Géologie.
TRILLAT	T	Microscopie et diffraction élect.
WIEMANN	T	Chimie organ. et structure.
JACQUINOT	T	Spectroscopie et Phys. céleste (Orsay).
VASSY	T	Physique de l'atmosphère.
DESTOUCHES	T	Théorie physique.
AMIEL	T	Chimie générale.
HOCART	T	Minéralogie et Cristallogr.
J. P. MATHIEU	T	Physique optique.
COUTEAUX	T	Cytologie.
MAY	T	Zoologie.
CHOQUET	T	Théorie des fonctions et Topologie.
FELDMANN	T	Biologie végétale marine.
GUINIER	T	Physique des Solides (Orsay).
JOST	T	Physiologie comparée.
FORTET	T	Calcul des Probabilités et Physique mathématique.
SCHWARTZ	T	Calcul différentiel et intégral.
CHOUARD	T	Physiologie végétale.
MALAVARD	T	Aviation (Technique aéron.).
NORMANT	T	Synthèse organique.
BENARD	T	Chimie minérale.
BUVAT	T	Botanique (E.N.S.).
DUGUÉ	T	Statistique mathématiques.
SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
ULRICH	T	Physiologie végétale appliquée.
MARÉCHAL	T	Optique théor. et appliquée.
KIRRMANN	T	Théories chimiques.
CHADEFAUD	T	Botanique.
Mlle LE BRETON	T	Physiologie de la Nutrition.
LELONG	T	Application de l'analyse à la géométrie.
DEVILLERS	T	Anatomie et Histol. comparées.
EHRESMANN	T	Topologie algébrique.
FRANCON	T	Physique (S.P.C.N.).
GLANGEAUD	T	Géographie phys. et géol.
DODEMENT	T	Mathématiques (M.G.P.).
PISOT	T	Technique math. de la phys.
ROCH	T	Géologie.
SCHATZMANN	T	Astrophysique.
TERMIER	T	Géologie générale.
ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.
LENNUIER	T	Physique (M.G.P.).
RIZET	T	Génétique (Orsay).
ROUTHIER	T	Géologie appliquée.
Mme TONNELAT	T	Physique théorique.
DIXMIER	T	Mathématiques (M.P.C.).
SOUCHAY	T	Chimie générale.
AIGRAIN	T	Électrotechn. générale.
BRUSSET	T	Chimie systématique.
M. LÉVY	T	Physique théorique des hautes énergies (Orsay).
Mme CHAIX	T	Chimie biologique.
Mme HUREL-PY	T	Biologie végétale (P.C.B.).
PANNETIER	T	Chimie générale.
BRUN	T	Mécanique des Fluides I.
LEDERER	T	Chimie biologique (Orsay).
Mme DUBREIL	T	Mathématiques (Agrégation).
Mme LELONG	T	Mathématiques II (E.N.S.).
BELLAIR	T	Géologie (S.P.C.N.).
COTTE	T	Physique électricité.
J. E. DUBOIS	T	Chimie organique.
LAMOTTE	T	Zoologie (E.N.S.).
A. MICHEL	T	Chimie minérale (Orsay).
OLMER	T	Énergétique générale.
ROUAULT	T	Électricité (Orsay.
GAUTHIER	T	Mécanique appliquée.
BARCHEWITZ	T	Chimie physique.
BROSSEL	T	Physique atomique
BUSER	T	Physiologie comparée.
CAMUS	T	Physiologie végétale.
CASTAING	T	Physique II Thermo (Orsay).
CURIEN	T	Minéralogie et cristallogr.
MOYSE	T	Physiologie végétale (Orsay).
Mme CHARNIAUX-COTTON	T	Évolution des êtres organisés.
POSSOMPES	T	Zoologie.
PULLMANN	T	Chimie quantique.
TEILLAC	T	Physique nucl. et radioactivité (Orsay)...
TONNELAT	T	Biologie physico-chim. (Orsay).
VILLE	B	Économétrie.
WILLEMART	T	Chimie (P.C.B.).
DODE	T	Chimie (Orsay).
FREYMANN	T	Recherches physiques.
GUINOCHET	T	Biologie végét. S.P.C.N. (Orsay)
ROLLET	T	Chimie minérale.
Mlle JOSIEN	T	Chimie (S.P.C.N.).
CHEVALLEY	T	Géométrie algébrique et théorie des groupes.
ARNOULT	T	Électronique (Orsay).
CHAPELLE	T	Physique I (Orsay).
DELANGE	T	Mathématiques I (Orsay).
DENY	T	Mathématiques génér. (Orsay).
GERMAIN	T	Mécanique théor. des fluides.
LUCAS	T	Géologie.
ALLARD	T	Chimie physique.
BERTHELOT	T	Physique des particules fondamentales (Orsay).
BRICARD	T	Météor. et physique de l'atm.
Mme ALBE-FESSARD	T	Psycho-physiologie.
FRIEDEL	T	Physique des solides (Orsay).
M. JULIA	T	Études des moléculaires complexes.

LENDER	T	Biol. animale S.P.C.N. (Orsay).
MAGAT	T	Physico-chimie des radio-éléments.
Mlle QUINTIN	T	Électrochimie.
MONOD	T	Chimie du métabolisme.
BENOIT	T	Physiologie animale (Orsay).
DE POSEEL	T	Analyse numérique.
CHARLOT	T	Chimie analytique.
LEMÉE	T	Écologie végétale (Orsay).
GUÉRIN	T	Chimie M.P.C. (Orsay).
CHATELET	T	Chimie (P.C.B.).
JEAN	T	Physique nucléaire (Orsay).
MATTLER	T	Physique (S.P.C.N.).
BERGERARD	T	Zoologie (Orsay).
BERTEIN	T	Électronique (Orsay).
BOUISSIÈRES	T	Radiochimie.
Mme COUTURE	T	Thermodyn. et Mécan. phys.
ELLENBERGER	T	Géologie des grandes régions du globe (Orsay).
FRANC	T	Biologie animale (P.C.B.).
SCHNELL		Botanique tropicale.
STLKOWSKI	T	Physiologie végétale.
ACHER	T	Chimie biologique.
BAUDOIN	T	Biologie animale (P.C.B.).
BEAUMONT		Biologie animale (S.P.C.N.).
BLAMONT		Géophysique ionosphère.
BOUREAU	T	Botanique.
D. CURIE		Physique (M.G.P.).
DURAND-DELGA	T	Géologie.
FRÉON	T	Chimie organique (Orsay).
HELLER	T	Physiologie végétale.
TORTRAT	T	Calcul des probabilités.
CAILLEUX	T	Géologie (S.P.C.N.).
MAGNAN		Physique électricité.
DAUDEL	T	Mécanique ondulatoire appliquée à la chimie théor. et à la phys. nucléaire.
Mlle FOURCROY		Biologie végétale (S.P.C.N.).
Mme CHOQUET-BRUHAT		Mécanique analytique et mécanique céleste.
Mlle VEIL	T	Physiologie générale.
LWOFF	T	Microbiologie.
SIESTRUNCK	T	Mécan. phys. et expérimentale.
LACOMBE	T	Métallurgie des métaux nucléaires (Orsay).
BROCHARD	T	Physique P.C.B. (Orsay).
CABANNES	T	Mécanique générale.
LESIEUR	T	Mathématiques I (Orsay).
MAZET	T	Mécanique générale (Orsay).
CAIRE		Géographie phys. et géom. dynam.
COMOLET		Mécanique des fluides.
CORABŒUF	T	Physiologie animale (Orsay).
DELLOUE	T	Physique de l'exosphère.
GORENFLOT		Botanique II (Orsay).
HOUILLON		Biologie animale (P.C.B.).
J. JULLIEN		Chimie S.P.C.N. (Orsay).
MALGRANGE	T	Technique mathém. de la Physique (Orsay).
OLIVIER		Anthropologie.
NOZERAN	T	Botanique II (Orsay).
BLANC-LAPIERRE	T	Physique E.N.S. (Orsay).
CHEVAUGEON	T	Botanique (Orsay).
KAHANE	T	Mathématiques (Orsay).
SAMUEL	T	Mathématiques (E.N.S. fém.).
KOURGANOFF	T	Astronomie (Orsay).
THIRY	T	Mécanique céleste.
ABELES		Physique (S.P.C.N.).
AMAT		Physique (P.C.B.).
AUBOIN	T	Géologie.
Mme BENOIT-GUEUTAL	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay)
BOUGIS		Biologie marine Villefranche-sur-Mer.
BRUHAT	T	Mathématiques (M.P.C).
BRUNN	T	Géologie historique (Orsay).
CHABBAL	T	Physique M.G.P. (Orsay).
DEHEUVELS	T	Mathématique propédeutique.
D'ESPAGNAT	T	Physique théorique (Orsay).
FURON	T	Géologie (S.P.C.N.).
Mm) GANS	T	Génétique.
GENEVES		Biologie végétale (P.C.B.).
GUILBERT		Physique (C.U.S. Orléans).
HUPE	T	Pétrographie.
HOLLANDE	T	Biologie génétique.
LIONS	T	Analyse numérique.
MAITTE	T	Chimie (P.C.B.).
MEYER		Physique propédeutique.
NICOLAS		Géologie appliquée.
PANIGEL		Biologie générale.
RAVIER		Pétrographie.
ROSEAU	T	Mécanique théorique des fluides.
ROUBINE		Électronique.
SILBER	T	Chimie (P.C.B.).
UEBERSFELD	T	Électronique.
YVON	T	Théories physiques.
HERVE	T	Mathématiques.
NÉRON	T	Mathématiques M.P.C. (Orsay)
Mme PECKER-WIMEL	T	Astrophysique.
BALKANSKY		Physique (M.P.C.).
LE CORRE	T	Électricité.
DELCROIX	T	Physique théorique (Orsay).
GOURDIN		Physique théorique des hautes énergies (Orsay).
LEHMANN	T	Phys. expér. des hautes énergies (Orsay).
NATAF	T	Physique nucléaire et radioactivité (Orsay).
ECHALIER		Biologie animale (P.C.B.).
BARRAUD		Physiologie cellulaire
LIORET		Physiologie végétale (Orsay).
DARS		Géologie structurale et Géologie appliquée.
CAMEFORT	T	Botanique (agrégation).
VICHNIEWSKY	T	Mécanique industrielle.
BLAQUIÈRE		Électronique (Orsay).
ARNOUS	T	Physique théorique.
TATIBOUET		Chimie (C.S.U. Orléans).
MALLIAVIN	T	Mathémat. propéd. (Orsay).
GAUDEMAR		Chimie propédeutique.
PEREZ Y JORBA		Physique exp. des Hautes Energies (Orsay).
DAVID	T	Chimie (agrégation Orsay).
BROUSSE	T	Mécanique théorique.
ROSCH	T	Astronomie.
GUY	T	Physique expérimentale.
LAZARD		Mathématiques (M.P.C.).
Pierre MOREL		Physique (M.P.C.).
ARSAC		Programmation.
LEFEBVRE		Chimie (M.P.C.).
CHAPEVILLE		Biochimie.
BENOIT		Physique (C.P.E.M.).
RIO		Chimie (C.P.E.M.).
JAUZEIN		Géologie (E.N.S.).
G. PRÉVOST		BV (C.P.E.M.).
P. FAVARD		BA (C.P.E.M.).
VILKAS		Chimie (C.P.E.M.).
Mlle FICINI		Chimie (C.P.E.M.).
LEQUEUX		Astronomie.
COHEN TANNOUDJI		Physique (M.P.C.).
TAVERNIER		Physique(C.P.E.M.).
Mme ROIZEN		Physique (S.P.E.M.).
M. DURAND		BA (S.P.C.N.).
PASCAUD		Physiologie.
Mme PETIT		BA (C.P.E.M.).
BROUSSE		Géologie (Orsay).
CAGNIAC		Physique agrégation (Orsay).
LEBERRE		Zoologie (Orsay)
SCHEFFER		Microbiologie (Orsay).
DE GENNES		Physique des solides (Orsay).
RIOU		Physique nucl. expér. (Orsay).
CLAUSER		Chimie biologique (Orsay).
CHEVALIER		Physiologie animale (Orsay).
JANCOVICI		Physique atomique (Orsay).
FALK-VAIRANT		Physique nucléaire (Orsay).
FETIZON		Chimie propédeutique (Orsay).
CERF		Mathématiques (Orsay).

Le Secrétaire général..... R. POULLAIN

AVANT-PROPOS

Je ne saurais trop remercier le Pr M. Zamansky, Doyen de la Faculté des Sciences de Paris, auquel me lie une indéfectible affection, née dans l'enfance et poursuivie dans l'adolescence puis dans la Résistance et la guerre, de m'avoir incité à présenter cette thèse et de m'avoir pour cela adressé au Pr A. Jost. Que celui qui devait être mon Maître et mon Président de thèse trouve ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon admiration pour son œuvre scientifique : si ce travail a quelque valeur, c'est bien à ses conseils que je le dois.

Mademoiselle le Pr E. Le Breton m'a accueilli et dirigé avec une cordialité à laquelle j'ai été très sensible. Je lui dois la plus grande reconnaissance d'avoir désigné comme rapporteur de mon travail le Pr M. Pascaud, un rapporteur plein de bienveillance avec lequel mes rapports devaient rapidement évoluer sur le plan de la plus sincère amitié.

Après avoir eu le Pr J.-L. Parrot, comme membre de mon jury de thèse de médecine, j'ai eu le grand plaisir de le retrouver, bien des années après, dans ces mêmes fonctions pour ma thèse de Sciences, sur la soutenance d'un sujet qui lui est cher, et que nous avons bien souvent travaillé ensemble depuis 1946. Qu'il trouve ici l'expression de toute ma gratitude et de mon fidèle dévouement.

J'ai dû mettre à rude épreuve la patience de Madame A. Buser, du laboratoire de Neurophysiologie comparée, qui a assuré avec bonne humeur le travail bien ingrat de la correction des épreuves. Qu'elle soit assurée de ma vive reconnaissance.

Une grande partie de ces recherches ont été effectuées au Laboratoire d'évolution des êtres organisés, grâce aux conseils et à l'aide précieuse du Dr M. Gabe, auquel me lie une déjà ancienne et fidèle amitié. Qu'il soit assuré que je n'oublierai jamais ce que je lui dois.

Ma reconnaissance va aussi :

à mes Maîtres de la Faculté des Sciences dont la plupart, hélas, ne sont plus ; je pense en particulier aux Prs L. E. Lapicque et Schaeffer ;

à mes Maîtres de la Faculté de Médecine ;

à Monsieur le Doyen G. Brouet, de la Faculté de Paris, à Monsieur le Doyen F. Tayeau, de la Faculté de Bordeaux, au Pr R. Monod, au Pr Bugnard, au Pr R. Fasquelle, et à la mémoire du Pr H. Busquet.

à mes Maîtres de la Faculté de Pharmacie et, plus principalement, à Monsieur le Doyen R. Fabre, qui m'a toujours conseillé et aidé avec tant de bonté.

Je suis infiniment reconnaissant à Monsieur le Médecin-général Debenedetti, vice-président de la Croix-Rouge française, de ses encouragements qui ont été décisifs pour la présentation de ce travail.

Je reprendrai, enfin, l'ancienne et traditionnelle formule « *meis et amicis* » ; à ma femme, qui m'a patiemment aidé dans ce long et minutieux travail ; à ma mère, qui a pu constater que les sacrifices qu'elle a consentis pour mon instruction et mon éducation n'ont pas été vains ; à la mémoire de mon père, médecin comme moi, qui m'a donné le goût de la physiologie et qui fut mon premier Maître ; sa pensée ne m'a pas quitté durant ma soutenance, à laquelle j'aurais tant voulu le voir assister ; à ma famille, à mes collaborateurs, à mes camarades de Faculté, à la mémoire de mes camarades de guerre, morts avant même d'avoir terminé leurs études, eux qui étaient parmi les meilleurs de notre génération.

Contribution à l'étude du deuxième facteur antiscorbutique

PAR

Jean-Maurice GAZAVE

SOMMAIRE

INTRODUCTION 3
A. — La notion de deuxième facteur antiscorbutique 3
B. — Acquisitions récentes 6
C. — Objet de notre travail 10

TECHNIQUES 11
A. — Le scorbut expérimental 11
I. L'animal d'expérience 11
II. Le régime scorbutigène et son contrôle 12
III. Manifestations du scorbut chez le cobaye 20
IV. La résistance capillaire 25
B. — Conduite de l'expérimentation 32
1. Protocole expérimental 32
2. Composés étudiés 33

CHAPITRE PREMIER. — RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX 35
A. — Les animaux témoins 35
I. Lot témoin « animaux normalement nourris » 36
II. Lot témoin « animaux carencés en facteur P » (mais avec vitamine C à faible dose) 37
III. Lot témoin « animaux carencés en facteur P (mais avec vitamine C à fortes doses) 39
IV. Lot témoin « animaux carencés en facteur P et C » 40
B. — Composés provenant de végétaux 44
I. La catéchine 44
II. Le leucoanthocyanidol 50
III. Le quercétol, la rutine 54
IV. L'esculétol 55
V. Les citroflavonoïdes 56

C. — Composés de synthèse..... 62
I. Constitution chimique fondamentale..... 63
II. Activité physiologique et constitution chimique..... 65
III. Activité P en fonction des conditions physiologiques..... 68

Chapitre II. — Recherche du mode d'action des composés étudiés 75
A. — Mécanisme d'économie de l'acide ascorbique..... 75
B. — Influence des composés du groupe des facteurs P..... 81
C. — Influence du tissu hépatique et des extraits de foie de cobaye..... 88
D. — Vérification de l'activité antiscorbutique des extraits de foie..... 93
E. — Mécanisme d'action au niveau des capillaires..... 95

Chapitre III. — Intérêt pratique des composés étudiés..... 97

Chapitre IV. — Tentatives d'isolement du facteur P..... 100

Discussion et conclusions générales..... 103

Bibliographie 111

Tableaux I a LXV..... 117

INTRODUCTION

A. — La notion de deuxième facteur antiscorbutique.

1° La vitamine P.

Dès 1926, avant même que la nature chimique de la vitamine C ne soit connue, Bezssonoff (1926, 1927) affirme l'existence de deux vitamines antiscorbutiques qu'il dénomme C_1 et C_2, tandis que Randoin et Lecoq (1927), à la suite de recherches expérimentales, conclurent que le scorbut est une « avitaminose double ».

Mais il faut attendre 1936, alors que depuis deux ans déjà l'acide ascorbique est identifié à la vitamine C, pour que rebondisse la question du deuxième facteur antiscorbutique avec la publication princeps d'Armentano et coll. (1936).

L'importance de ce travail fondamental mérite au moins une analyse sommaire.

1° Nous ne savons pas encore, disent ces auteurs, réaliser chez l'animal un scorbut expérimental permettant une étude rigoureuse.

2° Cette étude est uniquement clinique : 17 cas sont rapportés.

3° L'acide ascorbique seul n'a pas d'aussi bons effets thérapeutiques dans les syndromes d'hypovitaminose C, en particulier sur les phénomènes hémorragiques du type purpura, que lorsqu'il est contenu dans des préparations végétales (paprika, citron).

4° Les composés actifs appartiennent à la famille des flavones ; mais ce ne sont ni la quercitine, ni la rhamnétine, dont les propriétés thérapeutiques ont déjà été étudiées par d'autres auteurs et dont l'intérêt est d'un tout autre ordre.

5° La substance active a été isolée par les auteurs ; c'est un composé flavonique se présentant sous forme cristallisée, de couleur jaune ; elle est dénommée « citrine ».

6° Cette citrine paraît être le deuxième facteur antiscorbutique : elle complète l'action de l'acide ascorbique, plus particulièrement en diminuant la fragilité et la perméabilité des capillaires, d'où le nom de « vitamine P » proposé.

7° L'avenir dira si cette vitamine P peut être identifiée à la vitamine C_2 de certains auteurs, cette dernière n'ayant d'ailleurs pas été isolée.

8° Il est possible que d'autres flavones aient des propriétés identiques à la citrine.

Szent-Gyorgyi et ses collaborateurs (1936) s'efforcent aussitôt d'étoffer et de préciser ces premières données. Des études expérimentales sur le Cobaye furent entreprises ; bien qu'effectuées avec le régime de Sherman, et coll. (1922), dont le moins que l'on puisse dire est qu'il n'est pas spécifiquement scorbutigène (cf. étude des régimes), elles confirmèrent, tout au moins les premières, les résultats cliniques de façon satisfaisante.

Mais, avant même que fût terminée la série de ces expérimentations, les difficultés commencèrent à apparaître : c'est ainsi que Bruckner et Szent-Gyorgyi (1936) découvrirent que la citrine n'était pas un composé défini, mais un mélange d'hespéridine et d'ériodictol-glucoside ; la poursuite des études physiologiques expérimentales devait cependant amener Szent-Gyorgyi et ses collaborateurs à considérer l'hespéridine comme seule vitamine P (1937).

Restait à attribuer un rôle physiologique défini à cette vitamine ; sur ce point de nombreuses questions se posaient :

Le scorbut peut-il être guéri par la seule administration de la vitamine C ? ou par la seule administration de la vitamine P ?

Chacune de ces vitamines a-t-elle une ou des actions propres sur le scorbut ?

En d'autres termes, y a-t-il un scorbut de carence C et un scorbut de carence P, ou un seul scorbut de carence C + P ?

La vitamine P est-elle indispensable à la vitamine C, ou, au contraire, est-ce la C qui est indispensable à la P ?

Après bien des hésitations, et après avoir penché pour chacune des hypothèses, Szent-Gyorgyi et ses collaborateurs (1937) admirent que la vitamine P n'est active qu'en présence de vitamine C et que le scorbut est une avitaminose C + P. Ils firent cependant cette restriction (quelque peu en contradiction avec cette affirmation) que l'avitaminose P pure n'a pas de symptômes cliniques bien définis.

2° La protection de l'adrénaline par la vitamine P.

En 1941 Lavollay met en évidence le rôle de protecteurs de divers composés, et en particulier de la catéchine, contre l'oxydation de l'adrénaline (Lavollay et Neumann, 1941-1942 ; Lavollay et Parrot, 1942).

Partant de ce travail princeps, cet auteur devait effectuer une série de recherches qui l'amenèrent à une évolution de la conception de la « vitamine P » qu'il nous a paru intéressant de suivre dans sa chronologie.

Tout d'abord, Lavollay (1943 *a* et *b*) montre que le catéchol est un mélange d'épimères et que le composé actif est en réalité le 2, 5, 7, 3', 4'-pentahydroxyphénylbenzo γ pyrone (Lavollay et coll., 1943 ; Lavollay et Vignau, 1943) : ce corps exerce sur la résistance capillaire une activité 20 000 fois plus impor-

tante que l'acide ascorbique et 1.000 fois plus que la citrine (LAVOLLAY, 1943, *a*, *b* ; 1944 *a*, *b*, *c* ; PARROT et LAVOLLAY, 1944, *a*, *b* ; PARROT, 1944 ; PARROT, LAVOLLAY, SEVESTRE et GALMICHE, 1944).

Poursuivant ses investigations, ce même auteur trouve qu'un nombre assez important de substances sont actives à la fois contre l'oxydation de l'adrénaline et sur l'augmentation de la résistance capillaire (SALVA et coll., 1948) : un composé, l'esculoside, et son aglycone, l'esculétol, dont la parenté avec les flavones devient beaucoup plus lâche, retiennent son attention : il ne s'agit plus alors de vitamine P, mais de « facteurs P » : le terme de P_1 étant réservé aux dérivés du phénylchromane (esculétol) (LAVOLLAY, 1944, *a*, *b*, *c* ; LAVOLLAY et SEVESTRE, 1944) et celui de P_2 aux dérivés du benzopyrone (épicatéchol) (LAVOLLAY, 1945). Finalement LAVOLLAY en vint à considérer que les propriétés attribuées à la vitamine P ne sont autres que celles de l'adrénaline ou de son dérivé d'oxydation l'adrénochrome (JAVILLIER et LAVOLLAY, 1946 ; LAVOLLAY et NEUMAN, 1949).

3° Mise en doute de l'existence de la vitamine P.

Poursuivant les travaux de LAVOLLAY, l'un de ses élèves, FABIANEK, avec divers collaborateurs, s'efforça de démontrer par des expériences de carence poursuivies de 1956 à 1961 que le seul acide ascorbique suffit à prévenir le scorbut. (FABIANEK et coll., 1952 ; LAVOLLAY, FABIANEK et NEUMANN, 1952 ; SEVESTRE et coll., 1951, 1952 ; FABIANEK, 1956).

Cet auteur en arrive donc à nier l'existence de la vitamine P.

4° La vitamine P facteur d'économie de l'acide ascorbique.

Après une série de recherches (PARROT, 1943, *a*, *b*, *c*), PARROT revint dès 1945 (PARROT et COTEREAU, 1945, 1946, *a*, *b*) à la conception d'un deuxième facteur antiscorbutique et à la dénomination de C_2 proposée par BEZSSONOFF (1926).

Il étudie le phénomène d'oxydation de la vitamine C et la protection contre cette oxydation (COTEREAU, 1946).

Avec GABE (GABE et PARROT, 1951), il reprend l'étude histologique des modifications et lésions anatomiques provoquées par le scorbut et montre que la présence de certains composés tels que la (—) épicatéchine sont nécessaires pour prévenir les manifestations scorbutiques chez des animaux recevant un régime scorbutigène additionné d'une quantité théoriquement suffisante d'acide ascorbique.

En collaboration avec PARROT, nous avons montré (PARROT et GAZAVE, 1951, *a*, *b* ; PARROT, GAZAVE et COTEREAU, 1953) que la vitamine P (ou C_2) est un facteur d'économie de l'acide ascorbique, et qu'elle se trouve, chez le Cobaye, dans le foie.

L'idée d'économie de l'acide ascorbique avait d'ailleurs été avancée dès 1942 par BRIEGER.

5° Les flavonoïdes, les bioflavonoïdes et les citroflavonoïdes, facteurs P.

Les travaux de Szent-Gyorgyi amenèrent tout naturellement de nombreuses recherches sur les composés présents dans les épicarpes d'agrumes de nature « flavonoïde » actifs sur la résistance capillaire, et que les auteurs américains vont nommer à partir de 1952 avec Scott et Strei « bioflavonoïdes ».

Ce terme sera repris en France avec une variante qui en précise l'origine, dans le premier supplément d'avril 1957 du Codex de la Pharmacopée Française, sous le nom de « Citroflavonoïdes ». La définition qu'en donne le Codex est, pour le moins, surprenante :

> « ensemble de composés flavoniques à action vitaminique P, extrait des écorces de différents citrus »,

alors que le mode de préparation n'est pas plus précisé que celui des normes chimiques ou biologiques et que l' « action vitaminique P » n'est pas définie.

Horowitz et Gentili (Horowitz, 1957 ; Horowitz et Gentili, 1960, 1961) ont isolé un certain nombre de composés nouveaux de l'épicarpe de divers citrus, permettant ainsi une connaissance plus complète de la chimie de ces flavonoïdes.

Ces recherches ont également été étendues à de nombreux végétaux (thé, cassis, mûre, raisin, myrtilles, etc...) qui contiennent de nombreux flavonoïdes, soit à l'état de glucosides, soit à l'état d'aglycones (hespéridine., hespéridine-méthylchalcone, rutine, ériodictol, leucoanthocyanidol, etc...) et dont on trouvera une étude chimique très complète dans le livre de Geissman (1962) et une étude très générale dans les mémoires de von Böhm (1959-1960).

6° Vitamine P et action sur les capillaires.

Ainsi que le font fort justement remarquer Parrot et Cotereau (1946, *a*, *b*, 1947) bien des auteurs dénomment abusivement vitamine P tous les composés susceptibles soit de diminuer la perméabilité, soit d'augmenter la résistance des capillaires, la notion de deuxième facteur antiscorbutique étant complètement négligée, et ce, malgré la mise en garde de Szent-Gyorgyi lui-même, et plus tard de Lecoq (1952).

B. — Acquisitions récentes.

1° Acide ascorbique et scorbut.

Si Fabianek (1961, *a*, *b*) nie toujours l'existence de la vitamine P et considère que l'acide ascorbique est la seule vitamine antiscorbutique, il admet cependant que certains flavonoïdes favorisent la protection de l'acide ascorbique.

Quant à Géro et coll. (1959) ils montrent que même de fortes doses d'acide ascorbique n'empêchent ni l'apparition du scorbut ni la chute de la teneur des

surrénales en acide ascorbique ; HRUBÁ et MASEK (1960) constatent par ailleurs que l'administration de fortes doses d'acide ascorbique provoque une diminution de sa concentration tissulaire et l'apparition de troubles pathologiques tels que de la glycosurie.

GORDONOFF (1960) de son côté établit que des animaux antérieurement traités avec des fortes doses d'acide ascorbique supportent très mal un régime scorbutigène, le scorbut étant d'apparition plus précoce et la mortalité plus élevée que chez les témoins non surchargés antérieurement en acide ascorbique. KIESVAARA et VIRTANEN (1963) (VIRTANEN et KIESVAARA, 1963) montrent que l'organisme du cobaye est capable de libérer l'acide ascorbique de certaines de ses combinaisons. Tout récemment WAGNER et FOLKERS (1964) ont, dans une revue sur les vitamines, fait le point de nos connaissances sur l'acide L-ascorbique.

2° La thyroïde dans le scorbut

Dans un travail très complet, BEATON et coll., (1960) confirment l'hyperactivation de la thyroïde dans le scorbut par trois faits expérimentaux :

1° augmentation de la consommation d'oxygène ;

2° augmentation de la consommation d'iode et fixation de celui-ci par la thyroïde (marquage à l'I^{131}) ;

3° mobilisation plus importante de la tyrosine, amino-acide nécessaire à la synthèse de l'hormone thyroïdienne.

JENEY et coll. (JENEY et JENEY, 1960 ; JENEY et coll., 1960) ont montré par ailleurs que les flavonoïdes entraînent une diminution de l'activité de la thyroïde.

3° COMPORTEMENT DES PETITS VAISSEAUX DANS LE SCORBUT.

Une technique de micromanipulation permettant l'étude *in situ* des petits vaisseaux et des capillaires sanguins mésentériques du Cobaye décrite par LEE (1961) (LEE et LEE, 1947) a permis à cet auteur de constater que la présence d'acide ascorbique est nécessaire pour obtenir une réponse à l'adrénaline, éviter les hémorragies et maintenir le tonus des vaisseaux chez l'animal scorbutique, alors que les flavonoïdes seuls sont sans action.

4° CLASSIFICATION DES COMPOSÉS ACTIFS SUR LA RÉSISTANCE CAPILLAIRE.

Un travail récent a permis à PARROT et CANU (1964) de différencier deux types d'action dans le phénomène d'augmentation de la résistance capillaire et par là même de classer les substances actives en deux catégories.

1° Action de type adrénalinique (adrénaline, composés voisins et leurs protecteurs) caractérisée par une réponse monophasique, d'installation rapide mais de brève durée et d'intensité moyenne.

2° Action de type ascorbique (acide ascorbique et ses facteurs d'économie)

dont l'action est biphasique, la première phase étant adrénalinique et la seconde d'apparition plus tardive, mais d'effet plus marqué et plus prolongé.

5° Rapports entre la constitution chimique et l'action sur la résistance capillaire.

Le fait même de la multiplicité des composés actifs sur la résistance capillaire devait inciter de nombreux auteurs à étudier les rapports constitution-activité. C'est ainsi que Durmishidze et Bukin (1951) ont trouvé la gallocatéchine plus active que la catéchine et que Riva et coll. (1962) ont étudié récemment des dérivés de l'α pyrone aussi éloignés que possible du schéma flavonique cependant encore doués d'activité.

Mais un travail systématique basé sur les propriétés antiscorbutiques de ces composés n'a jamais été entrepris.

6° Métabolisme des flavonoïdes.

Clark et McKay ayant prétendu en 1950 que les flavonoïdes n'étaient pas absorbés par l'intestin et qu'administrés par voie parentérale ils étaient éliminés

Tableau A. — *Formes d'élimination des flavonoïdes.*

Auteurs	Composé d'origine	Animal en expérience	Forme d'élimination
Booth, Jones, de Eds (1958).....	« flavonoïdes »	rat	Acide hydroxyphényl propionique
Booth, Murray, Jones, de Eds (1954-1956)	rutine-quercétine	rat	→ acide 3-4 dihydroxyphényl acétique
			→ acide *m*-hydroxyphényl acétique + acide 3 méthoxy 4 hydroxyphényl acétique
Murray, Booth, de Eds, Jones (1954).	rutine-quercétine	lapin	acide 3-4 dihydroxyphényl acétique
Yasuyoshi Oshima, Hiroyasu Watanaba et Shozo Kuwazuka (1960).	épicatéchine	lapin	acide vanilique ; acide 3 hydroxybenzoïque ; acide protocatéchique — 1 — δ — (3 méthoxy 4 hydroxyphényl γ valéro lactone), — 1 — δ — (3-hydroxyphényl γ valero lactone), — 1 — δ — (3-4 dihydroxyphényl — γ — valero lactone)

sans subir de transformation, de nombreux auteurs se sont inscrits en faux contre cette affirmation. Le tableau suivant donne un aperçu des travaux effectués sur cette question (tableau A).

Mais l'étude la plus complète a été effectuée récemment par Zaprometov (1962) qui au moyen du C^{14} a montré que non seulement la catéchine n'était pas détruite dans l'intestin, mais qu'elle y était parfaitement absorbée. Administrée en excès, une partie est éliminée telle quelle dans l'urine, ainsi que l'avait déjà constaté Géro (1946) ; une autre partie donne des composés phénoliques éliminés par l'émonctoire urinaire, le reste étant entièrement métabolisé : elle ne s'accumule pas dans les tissus, mais est dégradée jusqu'au stade CO_2 et OH_2 éliminés également dans l'urine.

7° Mode d'action de l'acide ascorbique et des flavonoïdes au niveau des capillaires sanguins.

Les hypothèses et explications proposées sont extrêmement nombreuses et traitées en détail dans des revues générales (Lavollay et Neumann, 1949 ; Vogin, 1960) ; aussi ne ferons-nous que les rappeler brièvement nous réservant de revenir sur celles qui paraissent intéressantes dans le cadre de nos travaux.

Parmi les actions directes des flavonoïdes qui ont été avancées, citons la modification de la crase sanguine dans le sens d'une activation de la coagulation, les propriétés anti-inflammatoires, l'inhibition des enzymes protéolytiques, la chélation des métaux catalyseurs de l'oxydation de l'acide ascorbique ; des théories physiques faisant intervenir la modification des tensions interfaciales et des échanges intercellulaires à travers les membranes cellulaires (Tschau-Tjian, 1950).

Dans les actions indirectes, citons l'inhibition par les flavonoïdes de la conversion de l'acide adénosine-diphosphorique en acide adénosine triphosphorique, ce dernier provoquant la relaxation des sphincters précapillaires.

Ungar (1944-1947), quant à lui, pense que les flavonoïdes agissent comme catalyseurs de la formation de splénine A à partir de l'acide ascorbique au niveau de la rate ; d'autres auteurs (Masri et de Eds, 1958) envisagent un relais des glandes endocrines telles que la thyroïde ou les cortico-surrénales.

Une action soit directe, soit indirecte, a été considérée comme possible par Lavollay et Neumann (1949), les flavonoïdes étant, selon ces auteurs, des protecteurs de l'adrénaline, celle-ci assurant le maintien du tonus des vaisseaux capillaires ou précapillaires ; Pautrizel et coll. (1950) de leur côté, envisagent une mécanique basée sur une activité antihistaminique directe ou indirecte des flavonoïdes.

Bien que n'ayant proposé aucune théorie, de nombreux auteurs ont mis l'accent sur les propriétés réductrices des différents groupes chimiques auxquels appartiennent les flavonoïdes. Nous aurons à revenir plus loin sur cette propriété dont Karrer et Klein ont donné une étude d'ensemble.

Il nous a paru également indispensable de faire état, dans ce chapitre, des

récents travaux de Russel (1963) qui vient de montrer que l'acide ascorbique joue un rôle fondamental dans la maturation des fibroblastes avec apparition de proline dans ceux-ci ; la formation de collagène à partir des fibroblastes ayant lieu concurremment à la transformation de proline en hydroxyproline. Cette notion de formation du collagène est à rapprocher de l'action antihyaluronidasique indirecte étudiée par Tayeau et Lefebvre (1956) et des théories mettant en jeu les modifications du ciment intercellulaire, théories sur lesquelles nous aurons à revenir au cours de notre travail.

8° Applications thérapeutiques.

Bien que nous ayons limité le présent travail à la seule étude expérimentale, nous ne pensons pas qu'il nous soit possible de passer sous silence les études pharmacologiques, et parmi celles-ci le travail très complet d'Hiromoto Kato (1951), ou cliniques, en particulier celles de Galmiche (1945, 1952) et Dussy (1953) dont nous reparlerons plus loin (Parrot, Galmiche et Dussy, 1956).

Nous ne reviendrons que pour mémoire sur les propriétés antihyaluronidasiques et antianaphylactiques et nous nous contenterons de citer les travaux sur les propriétés anti-inflammatoires, spasmolytiques, antidicoumaroliques, antiulcéreuses, antitoxiques, antivirales, antigangréneuses, protectrices contre les effets des radiations (Rekers et Fiels, 1948), normalisatrices de la chronaxie, régulatrices de la formation du cal osseux, antithrombopéniques, hypocholestérolémiantes et anti-athéromateuses, ainsi que les études des actions sur les glandes endocrines : corticosurrénales, thymus, thyroïdes et pancréas.

C. — Objet de notre travail.

En regard du nombre considérable des travaux dont nous venons de donner une vue d'ensemble, nos connaissances sur le deuxième facteur antiscorbutique paraissent bien limitées.

Tout d'abord, et sans vouloir débuter par un paradoxe, existe-t-il vraiment un deuxième facteur antiscorbutique ?

Ensuite, si son existence est admise comme certaine, ce facteur est-il unique ou est-il représenté par plusieurs composés plus ou moins différents ?

Quelle est la nature chimique de ce facteur (ou de ces facteurs) ?

Peut-on expérimentalement déterminer son rôle physiologique ?

Quel est son mécanisme d'action ?

Nous nous proposons, dans le présent travail, de tenter de répondre à ces diverses questions.

TECHNIQUES

A. — Le scorbut expérimental.

La réalisation du scorbut expérimental aussi bien défini que possible et qui doit exclure toute autre carence et tout autre déséquilibre est à la base même de l'étude des composés antiscorbutigènes.

Pour ce faire, trois facteurs doivent être déterminés :

a) l'animal d'expérience,
b) le régime,
c) les manifestations de carence.

Ces dernières ont été classées en :

1° manifestations externes,
2° lésions macroscopiques,
3° lésions microscopiques,
4° nous envisagerons spécialement la résistance et la perméabilité capillaire.

Dans ce travail, nous emploierons de préférence, mais non exclusivement, le terme de « facteur P » désireux de ne présumer ni de la constitution chimique, ni de la nature vitaminique des composés étudiés ; étant entendu que nous désignerons par là des composés dont les propriétés présumées ou démontrées sont essentiellement celles de deuxième facteur antiscorbutique.

I. L'animal d'expérience.

Scorbut et espèces animales.

« La plupart des espèces animales sont capables de synthétiser l'acide ascorbique, les seules exceptions à cet égard semblent se limiter à l'Homme, au Singe et au Cobaye (Bezanger-Bauquesne, 1959). »

« Il faut leur adjoindre aussi des larves de criquets (Dadd, 1957). »

Randoin et Netter (1933) y ajoutent le Porc et le Chien, ce que nient d'ailleurs Sivadjan (1949) et Svirbely (1936 *a*, *b*).

Quant au Lapin et au Rat, semblables en cela à la majorité des animaux, leur pouvoir de synthèse de l'acide ascorbique (Svirbely, 1936 *a*, *b* ; Nespor, 1936 ; Mentzer et Urbain, 1938 ; Szent-Gyorgyi, 1933) les met à l'abri du scorbut (Randoin et Lecoq, 1927).

Nous ne pouvons donc que nous étonner du nombre considérable d'expérimentations prétendant démontrer des propriétés antiscorbutiques de tel ou tel composé, effectuées sur le Rat ou le Lapin. Il est vrai que trop d'auteurs ont confondu augmentation de la résistance et surtout diminution de la perméabilité capillaires avec propriétés antiscorbutiques.

Il est, en effet, facile de faire varier la résistance capillaire du lapin ou du rat dans un sens ou dans l'autre. Par exemple, certains barbituriques (l'acide diéthyl-barbiturique et l'acide allyl-isopropyl-barbiturique, en particulier), produisent chez le Rat une chute de résistance capillaire importante et rapide (de 35 cm de mercure, la résistance capillaire tombe en 48 h à 10 cm de mercure), ce qui n'implique pas que l'animal devienne scorbutique ; ni que les nombreux tanins qui sont capables de ramener tout aussi rapidement la résistance capillaire de ces animaux à la normale doivent pour cela être considérés comme des facteurs antiscorbutiques.

Le Cobaye apparaît donc comme l'animal de laboratoire idéal pour l'étude du scorbut expérimental.

C'est d'ailleurs celui qui a été choisi par la majorité des auteurs : Bezssonoff, 1926, 1927 ; Randoin et Lecoq, 1927 ; Szent-Gyorgyi, 1933 ; Lavollay et Neumann, 1941 ; Parrot et Cotereau, 1957).

Nous verrons de plus, au cours de cette étude, que le scorbut du Cobaye est semblable à celui de l'Homme, tant dans sa symptomatologie que dans sa contexture histologique.

Choix des animaux. — L'expérimentation nécessitant une race robuste, notre préférence est allée aux animaux de robe tricolore (noire, fauve et blanche) réputés comme étant les plus résistants. Ces animaux nous ont été fournis par le « Centre de Sélection des Animaux de Laboratoire » du « Centre National de la Recherche Scientifique ». Bien que ne provenant pas d'une souche définie, ces animaux élevés et sélectionnés depuis plus de 5 ans dans ce Centre, nous sont apparus d'une homogénéité remarquable.

II. Le régime scorbutigène et son contrôle.

a) Quelques considérations générales.

La détermination d'un facteur dont l'absence provoque une carence postule l'établissement d'un régime alimentaire dont les caractéristiques seront obligatoirement les suivantes :

1° Il devra tout d'abord être *adapté* à l'espèce animale en expérience : il est évident que le régime d'un animal naturellement omnivore comme le rat, sera

essentiellement différent de celui d'un herbivore comme le Cobaye ou le Lapin et que certains aliments indispensables à une espèce seront facultatifs, voire nuisibles, à une autre.

2° Ensuite, il faudra qu'il soit *complet*, c'est-à-dire qu'aucun élément indispensable à la croissance, à la reproduction et au maintien de la vie dans des conditions physiologiquement normales ne devra manquer.

3° Il est de plus nécessaire qu'il soit *équilibré* : il ne suffit pas que tous les éléments indispensables soient représentés, encore faut-il qu'ils y soient dans des proportions réalisant les conditions optimales.

4° Enfin, et surtout, il doit absolument être dépourvu du composé dont on veut déterminer les propriétés nutritionnelles.

Le régime réalisé sera jugé satisfaisant s'il provoque chez l'animal les lésions spécifiques de la carence cherchée et seulement ces lésions ; par ailleurs, l'addition du composé dont le régime est privé devra rétablir un état physiologique absolument normal (survie, croissance, reproduction, développement, état général, absence de lésions carentielles, etc..).

Mais, n'est-ce pas là supposer déjà le problème résolu ; la réalisation pratique présente en réalité de nombreuses difficultés et de multiples tâtonnements et essais souvent fastidieux sont nécessaires.

b) Méthode de travail.

Dans cette étude, nous avons été amené à reprendre les régimes proposés par les différents auteurs, à les essayer et à en réaliser l'étude critique.

Nous nous sommes de plus appuyé sur des études plus générales traitant de la nutrition des cobayes (Sober et coll., 1942).

Le régime auquel nous avons abouti est presque exclusivement synthétique.

1. *Les régimes anciens.*

Le point de départ de notre étude se situe aux premiers travaux de Szent Gyorgyi et de ses collaborateurs, sur la vitamine P (Bentsath et coll., 1936).

Le régime scorbutigène utilisé par ces auteurs est celui de Sherman, Lamer et Campbell, datant de 1922 :

Régime de Sherman, Lamer et Campbell utilisé par Szent-Gyorgyi et coll.

Avoine broyée	59 g
Lait écrémé en poudre, chauffé à 110° (pour le priver de facteurs anti-scorbutiques)	30
Beurre frais	10
Chlorure de sodium	1

Un tel régime permet d'observer les premiers signes de scorbut chez le Cobaye au bout de 12 jours environ ; entre le 25e et le 34e jour, les animaux perdent leurs dents, leurs os deviennent fragiles, ils présentent une hypertrophie des articulations et des symphyses chondro-costales avec hémorragies ; rapidement d'ailleurs les animaux meurent.

Bezssonoff avait (1926-1927), quant à lui, utilisé un régime encore plus ancien, celui de Chick et coll. (1918).

Régime de Chick, Hume et Skelton utilisé par Bezssonof.

			Parties en poids
Mélange	86 %	Avoine	92,5
	10 %	Son	
	4 %	Levure de boulanger	
		Jaune d'œuf	7,5
		Eau	7

Randoin et Lecoq (1927) établirent un régime qui marque un progrès certain sur les précédents, car il ne présente pas comme ceux-ci l'inconvénient de donner une carence polyvitaminique.

Régime de Randoin et Lecoq.

Farine de haricots blancs	83
Levure de bière séchée	3
Graisse de beurre	5,5
Citrate de calcium	5
Chlorure de sodium	1,5
Papier filtre	2

Avec ce régime, les animaux présentent les premiers signes de scorbut au 15e jour et meurent environ au 20e.

Le jus de citron (sauf s'il est chauffé à ébullition 1/2 heure au préalable) empêche le scorbut.

2. *Les régimes modernes.*

Parrot et Cotereau (1957) utilisent un régime scorbutigène simplement constitué d'avoine grise, son et eau.

La variété d'avoine a une importance fondamentale, l'avoine blanche contenant vraisemblablement, d'après ces auteurs, une substance du type « P ».

Par la suite, ce régime fut complété selon la formule suivante :

Régime de J.-L. Parrot.

Avoine grise ..... 10 %
Son..... 45 % } Il est administré en plus :
Pain..... 45 %
un mélange de vitamines constitué de :
thiamine
riboflavine } 0,5 mg/animal/jour
nicotamide
huile de foie de morue : 1 ml deux fois par semaine.

Mouriquand et Edel (1950) s'en tiennent, quant à eux, à un mélange orge et foin.

Kursanov et coll. (1950) adoptent un régime ainsi constitué :

Régime de Kursanov.

Avoine et galettes d'amidon ..... 78 %
Caséine ..... 18 %
Mélange salin d'Osborne..... 4 %
en plus des vitamines.
thiamine
riboflavine } 1 mg/animal/jour
nicotamide
et huile de foie de poisson.

Durmishidze et Bukin (1951) utilisent le même régime, mais réduisent la dose de vitamines de moitié.

Tous ces régimes furent vivement critiqués par Jean Fabianek, qui, en collaboration avec Lavollay et Neumann (Fabianek et coll., 1952 ; Lavollay, Fabianek et Neumann, 1952) a mis l'accent sur l'importance fondamentale du régime :

1° Toutes les vitamines du groupe B doivent être présentes dans le régime : l'absence d'acide folique est une cause d'anémie ; l'acide nicotinique peut être remplacé par le tryptophane.

2° Les quantités des vitamines A et D doivent être judicieusement établies. Insuffisance comme excès, précipite l'évolution du scorbut et donne des lésions osseuses atypiques.

3° La présence de fer est indispensable au régime ; la quantité de calcium et de phosphates doit être suffisante.

4° Un excès de glucides et de protides provoque un déséquilibre alimentaire.

Autant de facteurs qui, pour cet auteur, semblent avoir été ignorés par les différents chercheurs.

Parrot se plaçant d'un point de vue moins théorique, justifie le régime qu'il a adopté par les résultats expérimentaux qu'il a obtenus (Parrot et Cotereau, 1957) :

1° Les lésions provoquées par l'administration du régime de base seul sont typiques du scorbut.

2° Seules, ces lésions sont apparues.

3° L'addition d'acide ascorbique et de composés doués de propriétés vitaminiques « P » empêche ou fait disparaître ces lésions.

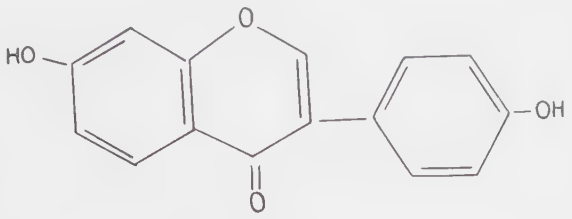
Fabianek (1954 *a*, *b*) obtenait, quant à lui, des résultats diamétralement opposés avec deux types de régimes :

D'abord, il créa des régimes qu'il qualifia de « semi-synthétiques » :

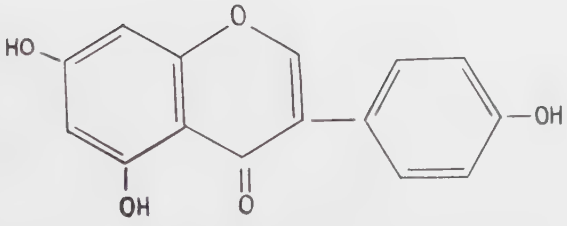
Régimes « semi-synthétiques » de Fabianek.

Régime III (*en* %)		*Régime IV* (*en* %)	
avoine triée	23,4	...	0
son de blé	27		20
caséine.....	18		17
levure de bière fraîche.....	15,8	sèche	4
graisse de beurre.....	11,3		12,5
huile de soja	2,25		2,5
lactate de Ca .,.....	2,25		0
amidon	0		20
glucose	0		18,5
chlorure de sodium	0		2
choline			10 mg chaque jour
inositol			3 mg 2 fois par sem.
huile de foie de morue : 3 gouttes deux fois par semaine.			
Solution saline	1 cm³		3,8 cm³
sulfate de magnésium.....	2,5	lactate de Ca	2,5
alun de fer ammoniacal	0,2	Phosphate monopotas. .	0,3
sulfate de cuivre.....	0,02	phosphate disodique....	0,27
sulfate de manganèse.....	0,02	sulfate de magnésium ..	0,25
eau q.s.p.	100 cm³	alun de fer ammoniacal .	0,02
		iodure de potassium ...	0,0005
		eau q.s.p.....	100 cm³

Une seule critique suffit à écarter ce régime : l'huile de soja contient des composés que nous avons trouvés avec Parrot doués d'activité P sur les états de carence, il s'agit des glucosides du daïdzéol (dihydroxy-7-4'-isoflavone) et du génistéol (trihydroxy-5-7-4'-isoflavone).



daïdzéol



génistéol

Beaucoup plus intéressants nous sont apparus les régimes du même auteur (FABIANEK, 1961 *a*, *b* ; LAVOLLAY, FABIANEK et NEUMANN, 1952 ; NEUMANN, FABIANEK et LAVOLLAY, 1952 ; SEVESTRE, FABIANEK, NEUMANN et LAVOLLAY, 1951, 1952) qualifiés par celui-ci de « synthétiques ».

Dans son souci d'établir un régime complet, FABIANEK s'est exposé à deux sortes de critiques :

1° Le régime est pour ainsi dire « trop complet » : il ne correspond pas aux besoins alimentaires du Cobaye : il est, en effet, classique (MOORE ; ROBINSON, 1951 ; SERRELL) que, outre le ou les facteurs antiscorbutiques, seules les vitamines B_1, B_2 et PP, A, D, E et le PA B, sont indispensables au Cobaye. Mais les vitamines K, l'inositol, la choline, sont inutiles.

2° Il convient de faire des réserves sur un apport vitaminique aussi complexe que celui de la levure de bière dans un régime synthétique.

3° D'un point de vue pratique, cette alimentation est difficile à faire accepter aux animaux en expérience, et l'état de santé de ceux-ci devient rapidement non pas mauvais, mais précaire, et surtout, les signes du scorbut ne sont pas nets.

Régimes « synthétiques » de Fabianek.

Caséine	10
Gluten	8
Amidon de pomme de terre	22
Dextrine	20
Glucose	8
Graisse de beurre	6
Huile d'olive	6
Cellulose	10
Levure de bière sèche	4

Mélange salin.

Soit I :	lactate de calcium	2,5
	phosphate monopotassique	0,3
	phosphate disodique	0,75
	sulfate de magnésium	0,25
	alun de fer ammoniacal	0,02
	sulfate de cuivre	0,002
	sulfate de manganèse	0,002
	sulfate de zinc	0,01
	iodure de potassium	0,0005
Soit II :	chlorure de sodium	1
	chlorure de potassium	0,5
	sulfate neutre de potassium	0,5

Vitamines.

A : 2.000 unités		
D : 500 unités		
K : (2-méthylnaphtoquinone)	0.125	mg
E : (acétate de tocophérol)	0,06	
inositol	30	—
chlorhydrate de choline	20	—
acide para aminobenzoïque	0,4	—

3. *Régime proposé.*

Le régime que nous avons établi est donné par le tableau suivant :

Quelques précautions doivent être observées :

1° La cellulose devra être en poudre fine et non en petites paillettes, sinon, elle ne s'incorpore pas au mélange et les animaux n'acceptent pas cette nourriture.

2° La nourriture devra être préparée chaque jour et pétrie jusqu'à donner une pâte homogène.

3° L'eau ajoutée devra être chaude de façon que la pâte obtenue soit tiède : elle devra aussitôt être donnée aux animaux et ce deux fois par jour ; au besoin elle sera réchauffée, car autant les cobayes sont, d'une façon générale, friands de cette nourriture lorsqu'elle est tiède, autant ils la dédaignent lorsqu'elle est froide ou qu'elle date de la veille. Ce phénomène est vraisemblablement dû à une exaltation de l'odeur ou du goût par la chaleur.

4° Exceptionnellement certains animaux refusent cette nourriture.

Nous trouverons, dans le rapport des résultats obtenus, la justification de ce régime établi à la fois sur des données théoriques et sur les résultats expérimentaux.

En terminant ce chapitre, nous tenons à faire mention que nous avons établi ce régime en 1955, et que depuis et surtout dans les travaux les plus récents, les différents auteurs tels que BEATON et coll. (1960) ont proposé des régimes très proches du nôtre.

Régime utilisé.

Caséine pure	6,5
Amidon	34
Cellulose	6,25
Mélange salin	1,75
Mélange de vitamines	0,50
Huiles vitaminées	2,25
Eau distillée	quantité suffisante pour 100

Prévoir 25 g de régime par 100 g de poids d'animal et par jour.

Mélange salin.

Chlorure de sodium	4,69 %
Sulfate de magnésium	7,20 %
Phosphate monosodique dihydraté	9,38 %
Phosphate dipotassique anhydre	25,79 %
Phosphate monocalcique dihydraté	14,60 %
Citrate de fer	3,20 %
Lactate de calcium	35,14 %

Mélange de vitamines.

Thiamine (vitamine B_1)	20 %
Riboflavine (vitamine B_2)	30 %
Pyridoxine (vitamine B_6)	20 %
Amide nicotinique (vitamine PP)	20 %
Acide para-amino-benzoïque	10 %

Huiles vitaminées.

Huile de foie de morue (Codex) pour les Vitamines A et D	50 %
Huile de germes de maïs, pour la vitamine E	50 %

L'addition d'acide ascorbique.

De nombreux auteurs se sont efforcés de déterminer avec précision la quantité d'acide ascorbique nécessaire journellement au Cobaye *per os*.

Le tableau (B) suivant montre que les quantités préconisées ou utilisées sont très différentes :

Tableau B. — *Doses journalières d'acide ascorbique pour le Cobaye.*

Auteurs	Dose journalière *per os*
Bezssonoff (1926, 1927), Pfander et Mitchell (1951)....	0,5 à 0,7 mg
Randoin et Lecoq (1927), Shermann et Smith (1931), King et Waugh (1932), Waugh et King (1932), Zilva (1937-1949), Dalldorf (1938), Bourne (1943), Crampton et coll. (1944).....	2 à 5 mg
Parrot et Cotereau (1957) dans certaines de leurs expériences.....	10 mg
Giroud et coll. (1938), Penney et Zilva (1946), Fabianek (1961 *a*, *b*).....	20 à 25 mg

En réalité, et nous sommes en accord en cela avec de nombreux auteurs dont Fabianek (1961 *a*, *b*), la quantité d'acide ascorbique à administrer est très variable suivant le régime de base et la quantité des autres vitamines associées (Th. Terroine, 1956). Sa détermination doit être surtout expérimentale.

Dans notre expérimentation nous avons donné 1 *mg*/100 *g de poids corporel et par jour par voie orale.*

Nous devons ici anticiper sur les résultats expérimentaux que nous rapportons plus loin pour justifier cette dose qui peut *a priori* paraître trop faible : si les facteurs P jouent un rôle d'économie de l'acide ascorbique, la démonstration sera facilitée par des doses faibles d'acide ascorbique, et sera par ailleurs d'autant plus convaincante si de fortes doses d'acide ascorbique administrées sans facteur P sont impuissantes à empêcher l'apparition du scorbut.

III. Les manifestations du scorbut chez le Cobaye.

Nous les avons divisées en manifestations externes (nous serions même tenté de dire « cliniques »), lésions des viscères visibles macroscopiquement à l'autopsie, et lésions des viscères mises en évidence par l'examen microscopique après traitement, suivant les techniques histologiques classiques.

De nombreux auteurs ont étudié ces manifestations scorbutiques du cobaye,

mais l'étude histologique de celles-ci a été réalisée de façon très complète par GABE et PARROT (GABE, 1950 ; GABE et PARROT, 1950 *a*, *b*, 1951 ; GABE, PARROT et COTEREAU, 1946 ; PARROT, GABE et COTEREAU, 1946 *a*, *b*).

Il convient d'ailleurs de remarquer la parfaite concordance des descriptions des différents auteurs.

Nous avons, quant à nous, exactement retrouvé chez les animaux carencés avec le régime que nous avons proposé, les manifestations et les lésions décrites par ceux-ci ; mais nous nous sommes plus particulièrement attaché aux symptômes et aux modifications histologiques les plus caractéristiques et surtout les plus précoces ; notre régime provoquant rapidement un scorbut sévère qui, par là même, limite la durée de l'expérimentation.

a) MANIFESTATIONS EXTERNES.

Elles sont dominées par :

a) *la chute de poids* ;

b) *les tuméfactions articulaires* qui provoquent une raideur des membres ;

c) *la fonte musculaire qui explique l'amaigrissement* et la *posture caractéristique* des animaux scorbutiques : alors que le cobaye se tient habituellement les pattes groupées sous le corps, l'animal scorbutique laisse reposer la face ventrale de son corps sur le sol, les pattes antérieures écartées antéro-latéralement et les pattes postérieures allongées vers l'arrière : cette attitude de reptation soulage vraisemblablement la musculature atrophiée des membres atteints par ailleurs de raideur articulaire, mais paraît également due aux troubles chronaximétriques neuromusculaires (LECOQ, CHAUCHARD et MAZOUÉ, 1947-1954) ;

d) *les manifestations hémorragiques* (PARROT et GALMICHE, 1945) se traduisent, soit par *des pétéchies* au niveau des oreilles, nettement visibles grâce à la finesse de la peau, soit assez fréquemment par des *épistaxis* chez les animaux jeunes dus à des traumatismes craniens, même légers, provoqués par des heurts contre les parois des cages lors de leurs jeux.

b) LÉSIONS MACROSCOPIQUES A L'AUTOPSIE.

Elles sont essentiellement de deux ordres :

a) *osseuses* : élargissement des plateaux épiphysaires ;

b) *hémorragiques* : se traduisant par des suffusions hémorragiques des muscles au voisinage de leurs insertions (muscles intercostaux et muscles s'insérant sur le tibia), des hémarthroses et des hémorragies pulmonaires principalement, mais aussi cérébrales, digestives et plus rarement rénales.

Il est, croyons-nous, légitime de préciser que les zones hémorragiques sont celles soumises à une plus grande fatigue mécanique.

C. — Lésions microscopiques (histologie).

Ainsi que nous nous le sommes fixé, nous avons étudié principalement les lésions suivantes, qui nous sont apparues comme étant les plus caractéristiques et les plus précoces.

Jonctions chondro-costales de cobayes. — Bouin, trichrome en un temps (*grossissement* : 200 *diamètres*).

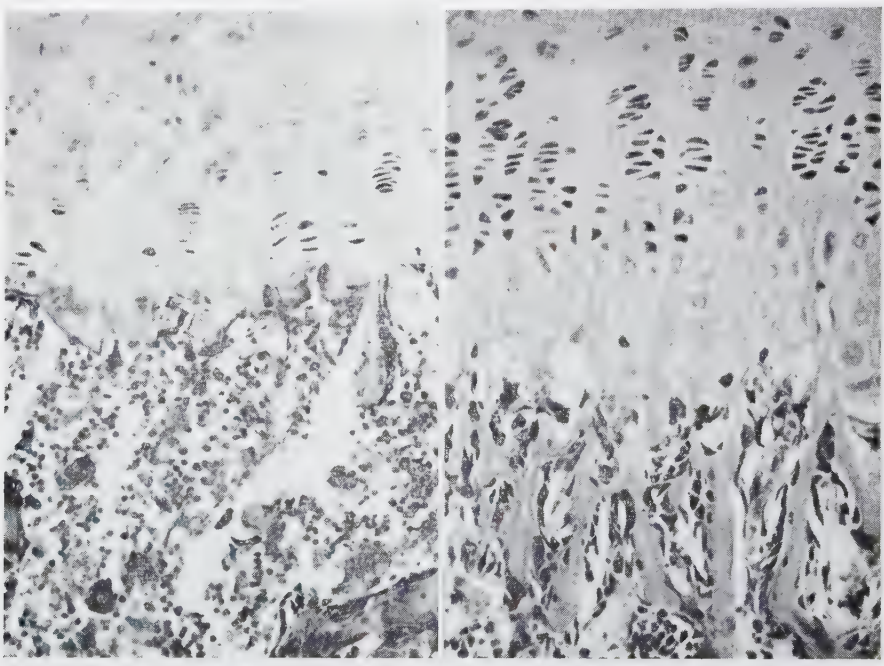


Fig. 1. — Animal carencé.
Remarquer la congestion de la moelle osseuse, la raréfaction des travées osseuses, la disparition de la zone de cartilage hypertrophique et l'altération de la zone de cartilage sérié.

Fig. 2. — Animal normal.
L'ordonnance des travées osseuses et de la zone de cartilage sérié est parfaitement régulière.

1. *Les hémorragies.*

Les suffusions hémorragiques musculaires sont principalement visibles au niveau des muscles de la cuisse, près de l'insertion du genou ; les hématies extravasées dissocient les fibres musculaires.

Les hémorragies cataclysmiques repérées macroscopiquement lors de l'autopsie, sont facilement confirmées histologiquement, particulièrement les hémorragies pulmonaires.

2. *Les lésions osseuses.*

Celles-ci se développent en trois temps : d'abord, il se produit une dégénérescence des cartilages épiphysaires avec perturbation de l'ossification endochondrale, puis une fibrose de la moelle osseuse métaphysaire ; enfin, des hémorragies sous-périostées provoquant un élargissement fusiforme des jonctions diaphyso-épiphysaires (cf. planche en couleurs hors texte).

Thyroïdes de cobaye. — Bouin, trichrome en un temps (*grossissement* : 500 *diamètres*).

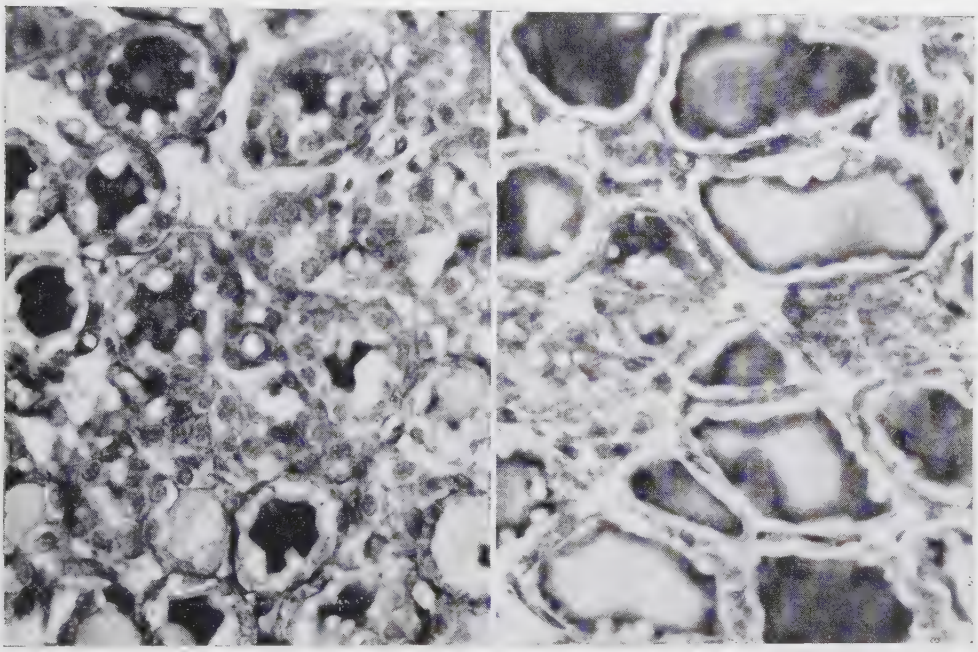


Fig. 3. — Animal carencé.
Remarquer la hauteur de l'épithélium, la taille relativement petite des vésicules thyroïdiennes, la vacuolisation de la colloïde.

Fig. 4. — Animal normal.
Épithélium thyroïdien plat. Vésicules relativement grandes. Colloïde peu vacuolisée.

L'on connaît en effet le rôle fondamental de l'acide ascorbique dans la production du collagène par les fibroblastes et dans la biogénèse des protéines de structure (Russel, 1963).

Ces lésions sont particulièrement visibles au niveau de l'articulation chondrocostale (fig. 1 et 2).

3. *La thyroïde.*

L'aspect de cette glande révèle un hyperfonctionnement : l'épithélium est haut, les noyaux sont ronds, les vacuoles de Bensley sont nombreuses et la colloïde est fortement vacuolisée (fig. 3 et 4).

Il nous paraît logique de penser que l'augmentation de la teneur en tyroxine

dans le scorbut constatée par Beaton et coll. (1960) s'explique facilement par le fait que l'acide ascorbique préside au catabolisme de cet acide aminé en acide homogentisique, les termes ultimes de ce catabolisme étant l'acide fumarique et l'acide acéto-acétique ; en l'absence d'acide ascorbique la dégradation de la tyroxine est bloquée au stade acide parahydroxyphénylpyruvique (Stokstad, 1962).

Cortex surrénal de cobayes. — Bouin, trichrome en un temps (*grossissement* : 500 *diamètres*).

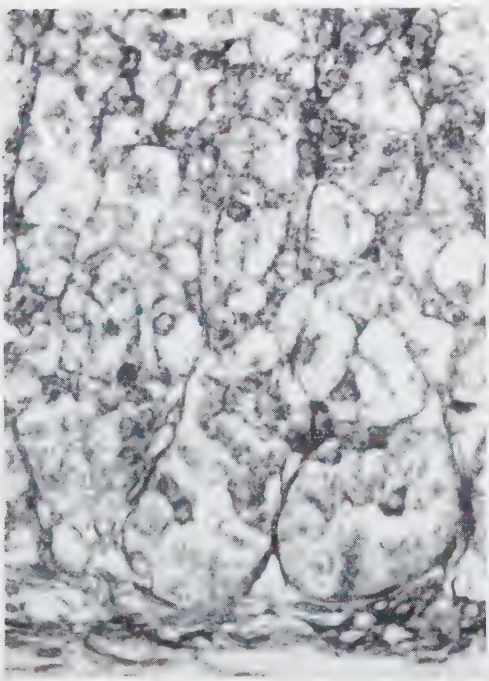


Fig. 5. — Animal carencé.

Remarquer le grand développement de la zone glomérulaire et la minceur relative de la capsule conjonctive.

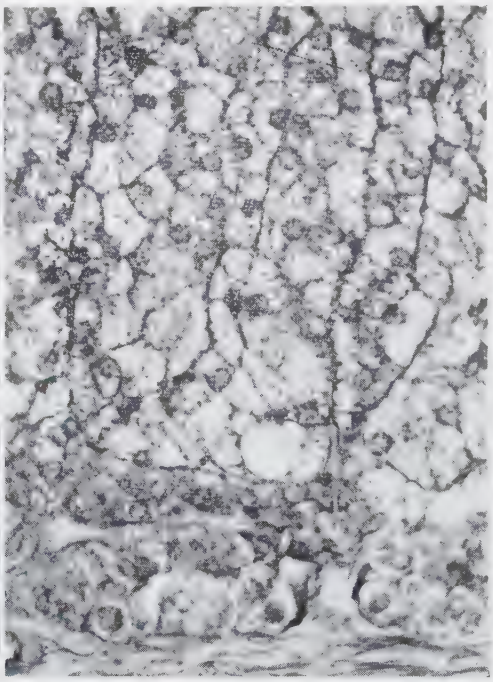


Fig. 6. — Animal normal.

La capsule conjonctive est plus épaissie, la glomérulaire moins épanouie.

Noter l'existence d'une zone entre la glomérulaire et la fasciculée dénommée depuis Tonutti « champ de transformation externe » et qui apparaît dans la surrénale chez le cobaye au repos fonctionnel (Gabe et Parrot, 1951).

Il est à noter d'ailleurs que l'activation de la thyroïde est un facteur d'amaigrissement supplémentaire.

4. *Le cortex surrénal.*

Il est hypertrophié, particulièrement dans ses zones les plus externes ; la zone glomérulaire est plus étendue, ses cellules sont volumineuses et riches en

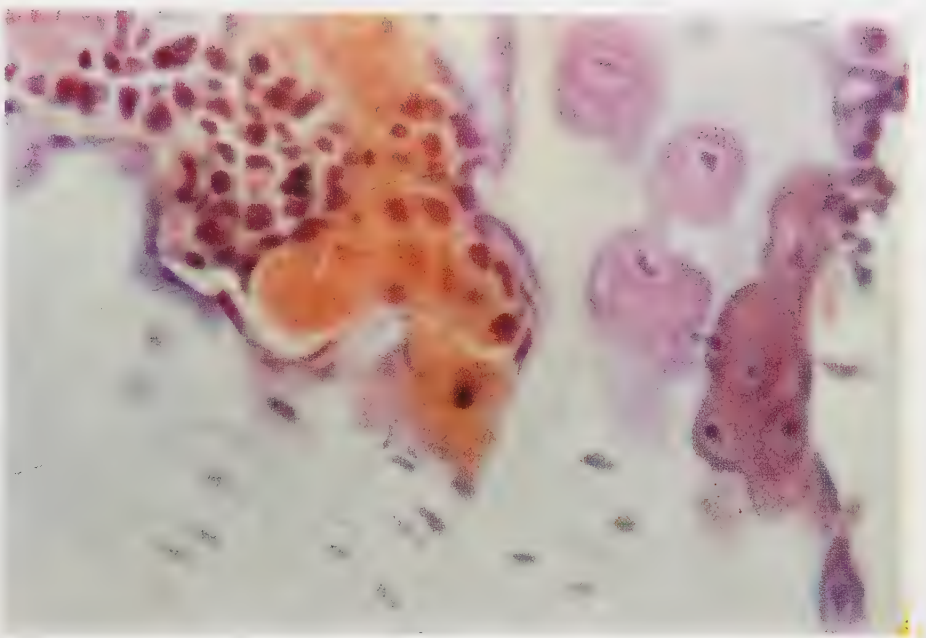


Fig. 7. — *Articulation chondro-costale* de cobaye carencé
(grossissement 500 diamètres, hématéine-éosine).

Cette photographie montre une hémorragie sous-périostée qui a fusé en direction de la moelle osseuse.

« lipoïdes » : lécithines, phosphatides et esters du cholestérol ; ces derniers étant la matière première de réserve pour la production des corticostéroïdes (VERNE et HERBERT, 1951) ; leur augmentation ne saurait donc surprendre dans un phénomène d'hyperactivation du cortex surrénal.

Par ailleurs la capsule et les travées conjonctives sont amincies (fig. 5 et 6).

IV. La résistance capillaire.

a) L'effondrement de la résistance capillaire dans le scorbut.

Les phénomènes hémorragiques du scorbut ont frappé tous les auteurs, mais l'idée d'appliquer l'effet ventouse comme moyen de mesure de la résistance capillaire revient à HECHT qui, en 1907, a, le premier, songé à exprimer d'une façon concrète et mesurable ce phénomène.

A la suite des travaux d'ARMENTANO et col. (1936) attribuant les phénomènes hémorragiques scorbutiques plus particulièrement à l'absence de ce que cet auteur avait dénommé *vitamine P* (vitamine de la perméabilité capillaire), la pratique de la mesure de la résistance capillaire et de la perméabilité capillaire s'est considérablement étendue (AMBROSE et DE EDS, 1949).

Nous avons déjà rapporté que, malgré la mise en garde de BENSATH, RUSZNAK et SZENT-GYORGYI dès 1937, certains n'ont pas hésité à qualifier de « vitamine » ou « facteur P » ou « vitaminique P », tous les composés quels qu'ils soient qui élèvent la résistance capillaire, le plus souvent d'ailleurs d'animaux non scorbutiques : c'est ainsi que l'esculoside (6-7 dihydroxy-coumarine) et l'adrénochrome sont considérés par beaucoup comme ayant des « propriétés vitaminiques P » (LAVOLLAY et NEUMANN, 1949 ; LAVOLLAY et SEVESTRE, 1944).

Nous verrons plus loin, expérimentations à l'appui, ce qu'une telle conception a d'abusif.

Remarquons en passant que l'ion calcium, par exemple (SCHROEDER et coll., 1958), est capable d'augmenter la résistance capillaire des animaux scorbutiques ou non.

Il serait d'ailleurs tout aussi faux de considérer que la baisse de la résistance capillaire est une caractéristique exclusive du scorbut : il existe de nombreuses maladies où la résistance capillaire est fortement abaissée (scarlatine, typhoïde, rougeole, tuberculose) (ROVATTI, 1948 ; ROSSINI et coll., 1950).

Il ne faut pas perdre de vue enfin qu'il n'y a pas deux sortes de scorbut : l'un de carence C et l'autre de carence P, mais que le scorbut est dû à une carence C + P, les phénomènes hémorragiques ne représentant que la symptomatologie la plus longue et la plus difficile à faire disparaître.

Un composé ne devra être classé comme *facteur P* que si son administration *à des animaux scorbutiques* bien que non carencés en acide ascorbique produit une augmentation de la résistance capillaire et est accompagné de la régression de *toute* la symptomatologie et de *toutes* les lésions caractéristiques du scorbut chez cet animal.

En d'autres termes, l'épreuve de l'augmentation de la résistance capillaire n'a de valeur que chez l'animal scorbutique recevant une quantité théoriquement suffisante d'acide ascorbique ; de plus, sa positivité est nécessaire mais non suffisante pour l'attribution de propriétés *P* à un composé.

b) Appareil de mesure.

Nous avons utilisé l'angiosterromètre de Parrot (1954), muni de la petite ventouse de 1 cm de diamètre.

L'appareil a préalablement été vérifié avec un manomètre à mercure.

Cet appareil présente l'avantage de la maniabilité ; il permet, en outre, d'atteindre et d'ajuster rapidement la valeur de dépression choisie ; et également de ramener la pression de l'intérieur de la ventouse à la normale en fin d'expérience sans déplacer celle-ci.

Nous avons effectué nos mesures au niveau de la peau recouvrant les fessiers.

L'épilation a été effectuée par application durant 4 mn d'une pâte épilatoire obtenue par addition d'eau à la poudre suivante :

— sulfure de baryum	20 g
— oxyde de zinc	10 g
— amidon de blé.....	10 g

Un lavage soigneux à l'eau tiède est ensuite effectué.

Les épreuves d'effets ventouse ne seront effectuées que le lendemain.

c) Technique de la mesure.

La peau est enduite de vaseline et la ventouse est placée sur la peau épilée, elle ne devra ni être appuyée, ni tirer sur la peau. Le temps d'application sera de 1 mn, à des dépressions croissantes ou décroissantes suivant les lots étudiés.

Cette technique a été très critiquée. Certains l'ont accusée d'être très imprécise et de nombreuses variantes ont été proposées.

Nous nous inscrivons en faux contre ces accusations ; un expérimentateur même peu entraîné peut facilement avoir une précision de $\pm$ 1,5 cm de mercure par mesure ainsi que nous le montrerons en fin de ce chapitre.

Or, dans les conditions expérimentales que nous avons précisées (1 mn d'application), la résistance capillaire du cobaye normal est comprise entre 25 et 35 cm de mercure.

Celle d'un cobaye scorbutique tombe en dessous de 10 cm de mercure ; inversement, dans les cas d'administration de fortes doses de facteur P, l'on peut atteindre 45 cm de mercure.

La précision obtenue est, on le voit, plus que satisfaisante, et les données suivantes nous confirment la validité de cette technique de mesure de la résistance capillaire.

d) Étude biophysique du phénomène.

Nous avons cherché, en réalisant cette étude, à connaître les limites de la validité de cette méthode, les conditions pratiques optimales de mesure, et même sa signification physiologique.

Si nous portons, lors d'une expérimentation sur un même animal, en abscisses les temps d'apparition des pétéchies et en ordonnées les dépressions manométriques correspondantes, nous obtenons la courbe expérimentale (fig. 1).

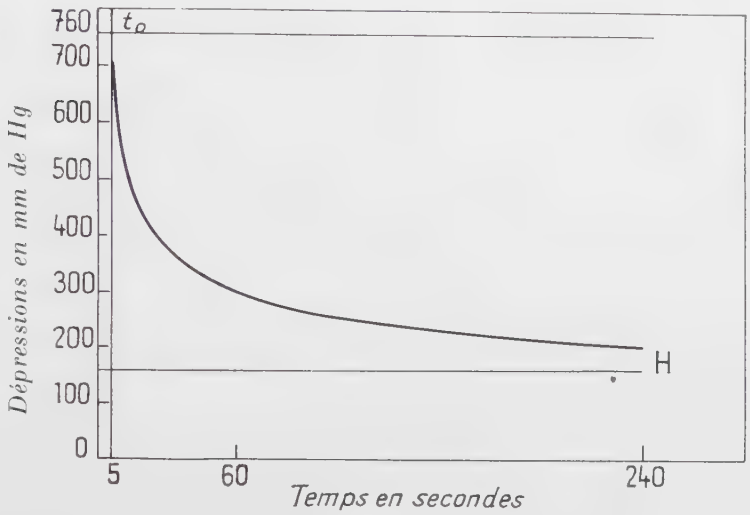


Fig. I. — Effet ventouse.

Détermination sur le cobaye du temps d'application de la ventouse à une dépression donnée nécessaire pour obtenir l'apparition de pétéchies (tableau C).

Tableau C. — *Temps d'apparition des pétéchies en fonction de la dépression* (fig. 2).

Dépression en mm de mercure	Temps en secondes pour l'apparition des pétéchies		
	rares	nombreuses	formant hématome
700	5	7	12
600	8	10	17
500	13	16	27
400	25	30	50
300	60	70	150
200	240		

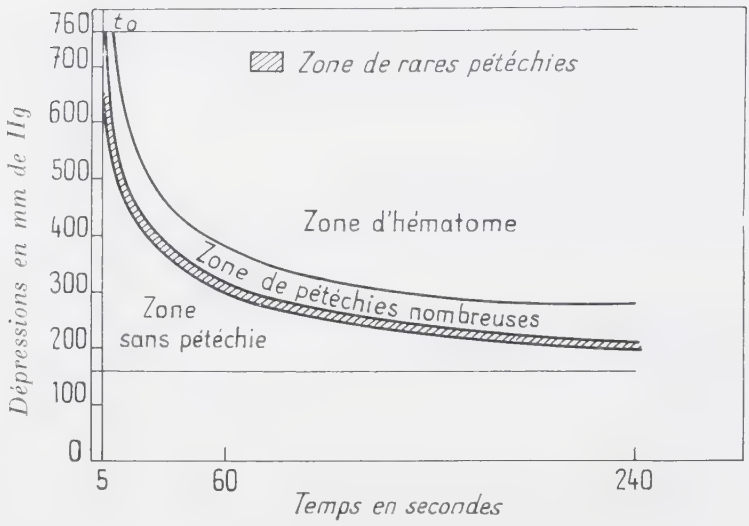


FIG. II. — Effet ventouse.

Cette courbe est d'allure asymptotique pour $t \infty$ avec une dépression H qui représente la dépression maximale que peuvent supporter durant un temps donné les capillaires, sans produire de pétéchies.

La courbe est, d'autre part, limitée par le vide absolu (760 mm de mercure) pour lequel les pétéchies apparaissent au bout d'un temps très court « to » pratiquement non mesurable avec beaucoup de précision, de l'ordre de 5 s.

Chez un animal sain, H est voisin de 15 cm de mercure (souvent même un peu supérieur) et il est bien évident que l'endothélium capillaire est incapable de résister à une telle dépression : il se produit un amortissement de la dépression par les tissus interposés, c'est-à-dire pratiquement la peau.

Cet amortissement est évidemment variable suivant l'état de ces tissus et il faudrait en réalité parler de « résistance tissulo-capillaire ». Celle-ci s'apparente d'ailleurs physiquement à une *rigidité*.

DÉTERMINATION DE L'ÉQUATION DE LA COURBE DE L'EFFET VENTOUSE.

Si nous considérons le passage à travers la paroi capillaire d'une fraction du sang total (plasma + érythrocytes) circulant dans ces vaisseaux, nous pouvons appliquer la formule générale de la loi des filtres :

$$d = \frac{q}{t} = K\mathfrak{H}$$

où d est le débit du liquide ayant filtré,

q le volume ayant filtré durant un temps t,

$\mathfrak{H}$ la pression à laquelle est soumis le liquide à filtrer,

K une constante.

Mais du fait de la rigidité de la peau, il se produit une perte de charge, même à l'état statique, qui réduit de H la pression appliquée primitivement ; ce qui conduit à écrire :

$$(\mathcal{H} - H)\ t = \frac{q}{k}$$

Comme q est un volume statistiquement constant défini par l'appréciation des pétéchies, l'on a :

$$(\mathcal{H} - H)\ t = \frac{q}{k} = \alpha$$

α étant la constante qui définit une portion d'hyperbole équilatère.

Or les dimensions d'une pression sont (force divisée par surface) :

$$\frac{F}{S} = \frac{L\ M\ T^{-2}}{L^2} = L^{-1}\ M\ T^{-1}$$

où l'on a représenté suivant les données habituelles les dimensions de la force par F, celle de la longueur par L, celle de la masse par M et celle du temps par T.

Le produit $(\mathcal{H} - H)\ t = \alpha$ a donc pour dimension : $L^{-1}\ M\ T^{-1}$.

Or, la viscosité, force (F) qui s'exerce sur un élément de surface unité (S), animé d'une vitesse unité (V) et distant d'une unité de longueur (L) d'une autre surface, a pour dimension :

$$\frac{(F)\ (L)}{(V)\ (S)} = \frac{L\ M\ T^{-2} \times L}{L\ T^{-1} \times L^2} = L^{-1}\ M\ T^{-2}$$

α est donc assimilable à une viscosité.

Avec Cara et Kourilsky (1946), nous l'avons appelée : *viscosité de passage*.

Cette viscosité de passage α définit l'inverse de la perméabilité du capillaire au sang pendant l'application de la ventouse.

Calcul expérimental de la dépression minimum (H) donnant des pétéchies pour un temps d'application infini, et de la viscosité de passage (α).

Il suffit d'effectuer deux mesures d'effet ventouse à deux temps t_1 et t_2 différents, pour lesquels on trouvera deux valeurs expérimentales de la dépression : $\mathcal{H}_1$ et $\mathcal{H}_2$.

A partir de la formule $(\mathcal{H} - H)\ t = \alpha$, l'on obtient deux équations du premier degré à deux inconnues H et α :

$$(\mathcal{H}_1 - H)\ t_1 = \alpha$$

$$(\mathcal{H}_2 - H)\ t_2 = \alpha \qquad \text{d'où}$$

$$H = \frac{t_1\ \mathcal{H}_1 - t_2\ \mathcal{H}_2}{t_1 - t_2}$$

D'autre part, l'on a aussi :

$$\mathcal{H}_1 - H = \frac{\alpha}{t_1}$$

$$\mathcal{H}_2 - H = \frac{\alpha}{t_2}$$

soit par différence,

$$\mathcal{H}_1 - \mathcal{H}_2 = \frac{\alpha}{t_1} - \frac{\alpha}{t_2}$$

d'où :

$$\alpha = \frac{\mathcal{H}_1 - \mathcal{H}_2}{\frac{1}{t_1} - \frac{1}{t_2}}$$

$$\alpha = -t_1 t_2 \frac{\mathcal{H}_1 - \mathcal{H}_2}{t_1 - t_2}$$

Ces deux formules montrent que :

1° Il vaut mieux faire des lectures à temps fixe, les erreurs sur les mesures du temps étant plus à craindre.

2° La mesure de H est plus précise que celle de α.

3° Les mêmes données permettent à volonté de calculer la perméabilité capillaire (par α) et la résistance capillaire (par H).

e) Discussion.

1° *Relations entre la résistance capillaire et la perméabilité capillaire.*

De nombreux auteurs tels que Levitan (1949) et McGraw et coll. (1959) ont été frappés par la constatation que la perméabilité des capillaires varie en raison inverse de leur résistance.

Il n'est, d'ailleurs pas nécessaire de connaître le mécanisme physico-chimique qui préside au niveau de la paroi des capillaires à ces variations pour établir que ces deux manifestations ne sont que deux effets d'un seul et même phénomène.

Nous avons vu que l'étude mathématique nous a permis de rattacher la résistance capillaire à la notion de perméabilité des capillaires au sang.

Or, cette perméabilité aux érythrocytes n'est que le stade ultime du phénomène général de perméabilité.

Avec la plupart des auteurs, nous croyons logique d'admettre que c'est la modification du « ciment » intercellulaire de l'endothélium capillaire qui est la cause d'une augmentation de sa perméabilité aux molécules de plus en plus grosses (Menkin, 1959 ; Puig-Muset et Valdecasas, 1943, 1945). Au terme ultime, des corpuscules de la taille des érythrocytes passeront.

Si à ce point l'altération du ciment est telle qu'elle correspond à un phénomène

de rupture, rien n'est pour cela changé aux lois physiques qui régissent la perméabilité : il s'agit toujours du même phénomène.

L'étude mathématique se trouve rejoindre les conclusions que Sokoloff et coll. (1959, 1950) et Danielli et coll. (1945) ont établi par l'étude histo-physiologique :

« La perméabilité est définie comme le volume de liquide filtré à travers la membrane capillaire par unité de temps. »

« La fragilité capillaire est déterminée par l'apparition de lésions chimiques de la paroi capillaire. »

Ainsi donc, la détermination de la résistance capillaire et celle de la perméabilité capillaire mesurent en réalité le même phénomène (cf. considérations sur les relations entre $\mathcal{R}$ et α).

Malgré la mise au point de techniques objectives (Vincent, 1959 ; Marcovici et Vincent, 1960) la mesure de la perméabilité capillaire reste difficile et assez imprécise, surtout chez le Cobaye (Bohr et coll., 1949).

C'est pourquoi, nous donnons la préférence à la détermination de la résistance capillaire, dont la technique est précise, sûre, rapide et facile.

2° *Élargissement de la notion de la résistance et de perméabilité.*

Certains auteurs (Vogin, 1960) ont déjà signalé que la notion de *résistance et de perméabilité capillaires* n'était pas assez générale et que ces conceptions devaient être étendues aux *autres* vaisseaux de petit calibre : les termes de *résistance et perméabilité vasculaires* devenaient alors plus logiques.

C'est, pensons-nous, un phénomène encore plus général et qui intéresse l'ensemble des cellules de l'organisme. Parrot et Gabe (1947) ont par exemple montré que la résistance osmotique des hématies est augmentée par les composés qui augmentent la résistance des capillaires. Il est donc, à notre avis, plus exact de parler de *résistance et perméabilité tissulo-vasculaires.*

3° *Validité des mesures de résistance capillaire.*

Nous avons déjà souligné le rôle des tissus interposés entre la ventouse et les capillaires qui se traduit par une perte de charge de la dépression exercée au niveau de la peau.

Or, il est évident que cette perte de charge a été absorbée par les tissus interposés et qu'elle dépend de l'état physique de ceux-ci, plus exactement de leur rigidité.

Il convient de remarquer qu'en toute rigueur, l'hydratation des tissus augmente au cours de la mesure de résistance capillaire faisant ainsi varier la rigidité.

En pratique les variations obtenues restent dans les limites des erreurs expérimentales ainsi que le montre la confrontation de la courbe expérimentale avec la courbe théorique (cf. courbe I).

Dans l'interprétation des mesures effectuées, il devra obligatoirement être tenu

compte de la rigidité des tissus ; car il n'est pas certain que l'intensité d'action exercée par un composé déterminé soit la même à tous les niveaux cellulaires.

Il est légitime de se demander si des composés tels que la thyroxine ou l'adrénochrome qui augmentent d'une façon générale la rigidité des tissus, ont une action sur la résistance capillaire que les mesures d'effet ventouse ou de diffusion n'ont pas surestimée.

Cette augmentation de la rigidité tissulaire par ces composés peut être facilement mise en évidence par exemple par des mesures du temps de perception de la douleur à la chaleur (ANDREWS, 1943).

Si dans cet exposé nous avions gardé le terme plus étroit de « résistance capillaire », c'est uniquement pour indiquer la méthode de détermination utilisée.

4° *Précision des mesures expérimentales.*

La courbe de l'effet ventouse (courbe I) montre que le maximum de précision est obtenu en appliquant la ventouse durant 1 minute. L'on considère l'épreuve comme positive lorsqu'il apparaît au moins 3 pétéchies au centre de la ventouse, la pression des bords sur la peau pouvant provoquer l'apparition de pétéchies qui ne sont pas dues à la seule dépression.

Nous avons eu l'occasion, au cours des très nombreuses mesures que nous avons effectuées de nous livrer à des calculs d'erreurs ; sans entrer dans le détail de celles-ci nous avons trouvé dans les plus mauvaises conditions des écarts types à la moyenne des mesures effectuées sur un même animal de l'ordre de :

± 1,65 pour les résistances capillaires comprises entre 10 et 15 cm de mercure ;

± 0,87 pour des résistances capillaires comprises entre 30 et 35 cm de mercure ;

± 1,45 pour des résistance capillaires comprises entre 40 et 45 cm de mercure.

Cette précision est plus que suffisante pour que soient caractéristiques les variations de résistance capillaire dans le type d'expérimentations effectuées, ainsi que nous pourrons le constater tout au long de ce travail.

B. — Conduite de l'expérimentation.

1. Procotole expérimental.

Dans une première partie, nous avons réalisé le scorbut expérimental chez le Cobaye grâce au régime scorbutigène que nous avons proposé et ce malgré l'administration d'acide ascorbique.

Une deuxième partie a été consacrée à l'étude des composés végétaux dont l'addition au régime de base avec acide ascorbique empêche le scorbut.

La recherche de composés de synthèse susceptibles de prévenir ou guérir le scorbut des animaux soumis au régime de base additionné d'acide ascorbique a fait l'objet d'une troisième partie.

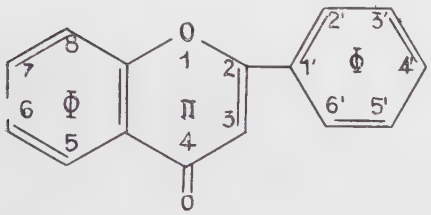
Dans une quatrième partie, nous avons recherché le mécanisme d'action des composés étudiés.

Une cinquième partie très sommaire a eu pour objet de ne pas passer sous silence l'intérêt de ces composés en thérapeutique humaine.

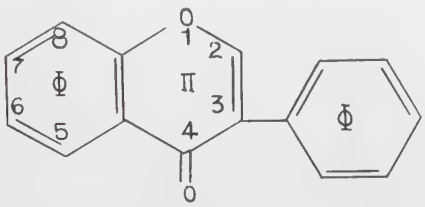
Dans une sixième et dernière partie, nous avons rapporté nos tentatives d'isolement du facteur P à partir du foie de cobaye.

2. Composés étudiés.

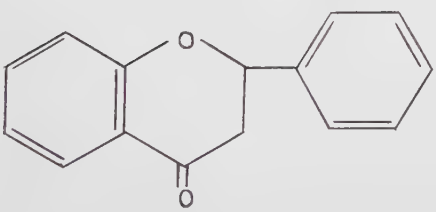
Avant même de dresser la liste des composés que nous avons étudiés, et de rapporter nos résultats, il nous paraît indispensable d'établir un tableau de classification chimique :



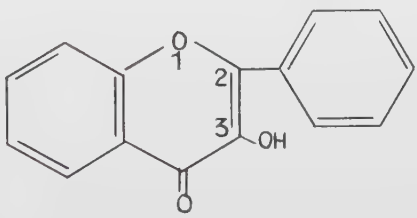
FLAVONE
benzo — *γ* pyrone-2 phényl chromone



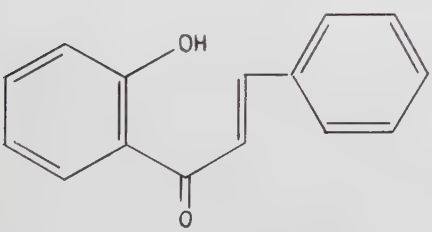
ISOFLAVONE
benzo — *γ* pyrone-3 phényl



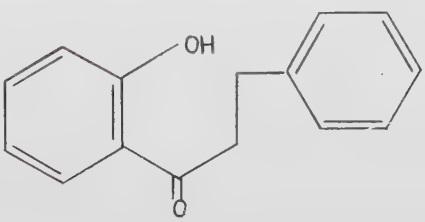
FLAVANONE — flavone hydrogénée en 2-3



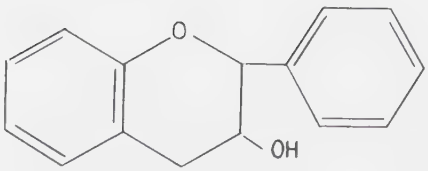
FLAVONOL — flavone hydroxylée en 2



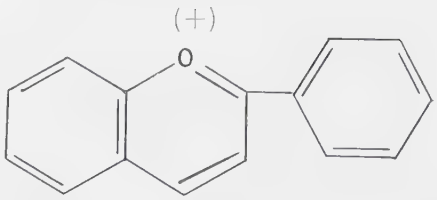
CHALCONE — isomère de la flavanone à cycle pyrone ouvert et insaturé



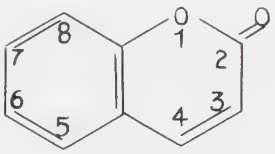
DI HYDRO CHALCONE — chalcone hydrogénée



Catéchol — (hydrogénation de la double liaison 2-3 et du carbonyle du cycle pyrone du flavonol).



Anthocyanidol — (transformation du cycle pyrone de la flavanone en pyroxonium par hydrogénation du carbonyle).



Coumarine

Nous avons, par ailleurs, classé les composés étudiés suivant leur provenance :

1° *Composés naturels végétaux* se trouvant soit à l'état de glucosides, soit à l'état d'aglycone provenant d'épicarpe d'agrumes, d'épicarpe de raisins rouges, d'écorce de pin, de farine de soja, de marron d'Inde et de plantes diverses (gambir, réglisse, lespedeza, réséda).

2° *Composés synthétiques* (flavones diverses, isoflavones diverses).

3° *Extraits de viscères d'animaux* (foie de cobaye).

CHAPITRE PREMIER

RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

A. — Les animaux témoins.

Il nous a paru intéressant de rassembler dans un même chapitre les résultats obtenus avec les lots témoins des expérimentations que nous rapporterons plus loin ; les conclusions qu'il est possible d'en tirer fournissent déjà à elles seules une justification de la méthode utilisée.

Trois sortes de lots témoins nous ont paru indispensables :

a) *Lot témoin « animaux normalement nourris »*, c'est-à-dire, dont l'alimentation est constituée par :

salade	50 g	par animal et par 24 h distribué en deux fois
choux	50 g	
carottes	50 g	
betteraves	50 g	
mélange à parties égales de pain, son et avoine ordinaire	100 g	
fourrage sec	50 g	

Il convient de remarquer que c'est mettre à la disposition des animaux une quantité d'alimentation dépassant largement le besoin journalier (Sober et coll., 1942).

b) *Lot témoin « animaux carencés en facteur P »*. Les cobayes de ce lot ont reçu en plus du *régime de base* (voir au chapitre des régimes le régime proposé) de l'acide ascorbique par voie orale.

c) *Lot témoin « animaux carencés en facteurs C et P »* constitué par des animaux nourris uniquement avec le seul régime de base.

Pendant toute la durée de l'expérimentation, ces animaux ont été observés et pesés tous les 5 jours ; on a mesuré également leur résistance capillaire ; les moyennes des poids et des résistances capillaires ont été traduites par des graphiques qui suivent chaque tableau de chiffres.

En cas de mort et en fin d'expérimentation après sacrifice, les animaux ont été autopsiés ; tous leurs viscères examinés macroscopiquement ; les os, les surrénales, la thyroïde ainsi que les organes présentant une anomalie (telle qu'une hémorragie) ont été soumis à l'examen microscopique après traitement par les techniques histologiques classiques et les coupes photographiées.

I. Lot témoin « animaux normalement nourris ».

a) Étude de la variation de la résistance capillaire.

Nous rapportons dans le tableau I (*) les mesures effectuées 6 jours de suite sur 10 cobayes.

Dans cette expérimentation, l'épilation a dû être journalière et a été pratiquée aussitôt avant la prise de résistance capillaire ; pour éviter toute erreur due à une irritation de la peau, nous avons opéré alternativement un jour d'un côté et le lendemain du côté opposé.

Dans le tableau II, les mesures ont été effectuées sur 10 cobayes tous les 5 jours, pour une durée totale de 35 jours.

Les résultats obtenus montrent que :

1° la résistance capillaire varie peu pour un même animal : 5 cm de mercure au maximum ;

2° la résistance capillaire n'est guère différente d'un animal à l'autre : différence entre les deux valeurs extrêmes de ces 140 mesures : 17,5 cm de mercure ;

3° il n'est pas inutile toutefois de rappeler que les animaux utilisés sont des mâles de même race et parfaitement sains, proviennent du même élevage, sont sensiblement de même poids et de même âge, et qu'ils ont été utilisés à la même période de l'année (entre le mois d'avril et le mois de juillet) ;

4° on peut donc admettre comme valeurs extrêmes de la résistance capillaire du Cobaye : 25 cm de mercure et 42,5 cm de mercure ; la valeur moyenne oscillant entre 30 *et* 33 *cm de mercure.*

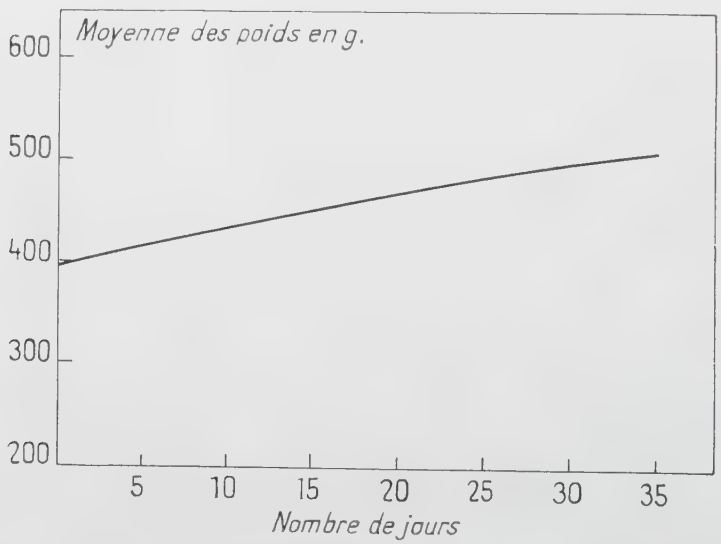


Fig. III. — Croissance des cobayes normalement nourris.

(*) Les tableaux se trouvent pour la plupart en fin de texte p. 117 à 127.

b) Croissance des animaux en 35 jours.

Les pesées ont été effectuées tous les 5 jours.

Les résultats (cf. tableau III et courbe correspondante) montrent que les animaux ont pris régulièrement du poids (la moyenne des poids des 10 animaux est passée en 35 jours de 398,5 g à 508,5 g).

c) Aspect et comportement des animaux.

Les cobayes de ce lot se sont montrés de toute évidence en excellente santé : poil lisse, animaux vifs, ayant un excellent appétit, urines et matières fécales normales ; prenant au repos une posture ramassée.

d) Après autopsie le 36e jour d'expérience.

Tous les viscères présentaient un aspect normal et en particulier il n'a pas été observé de phénomènes hémorragiques.

Les os et les articulations chondro-costaux, les surrénales et la thyroïde ont été prélevés et après préparation pour les techniques histologiques classiques, les coupes obtenues ont été examinées et photographiées.

Ces examens ont également été étendus à d'autres viscères tels que les poumons et reins, le foie, le tube digestif.

Notre attention a été plus particulièrement attirée par la structure de l'*os* dont il convient de noter l'aspect de l'ossification épiphysaire et des *surrénales* dont on remarquera l'ordonnance de la zone glomérulaire et la largeur des cloisonnements des fibres conjonctives. On remarquera aussi la *thyroïde* dont on notera l'épithélium plat, les noyaux ovalaires et la colloïde non vacuolisée.

Ce sont les aspects histologiques de ces organes que nous prendrons comme critère de référence et que nous considérerons comme définissant l'état physiologique normal des animaux.

C'est donc, par comparaison avec ces documents, que nous jugerons les résultats obtenus dans nos diverses expérimentations.

II. Lot témoin « animaux carencés en facteur P » mais avec vitamine C à faible dose.

Les animaux étaient soumis au régime de base additionné de 1 mg/100 g de poids corporel/jour d'acide ascorbique.

a) Étude de la variation de la résistance capillaire.

Cette expérimentation fait apparaître que la vitamine C n'empêche pas la chute de la résistance capillaire et que la chute est quasi totale au 12e jour (cf. tableau IV et courbe correspondante).

Nous devons de plus signaler qu'au-dessous de 10 cm de mercure, la résistance capillaire ne peut être mesurée avec précision.

Les nombres inférieurs à 10 ne sont donc, à vrai dire, qu'assez approximatifs.

Cette remarque reste, bien entendu, vraie pour toutes les autres expérimentations rapportées.

b) Variation de poids des animaux durant l'expérimentation.

Les pesées qui ont été effectuées tous les 5 jours mettent en évidence une chute de poids très sensible (la moyenne des poids passe en 28 jours de 404 g à 358,3 g) (cf. tableau V et courbe correspondante).

Ces mesures montrent que certains animaux supportent bien ce régime et ne maigrissent que peu (cobayes nos 3, 4, 6, 9 et 10) et que d'autres au contraire maigrissent rapidement (cobayes nos 1, 2, 7 et 8).

Des quatre animaux morts en cours d'expérimentation, 3 ont maigri rapidement (2, 7 et 8) 1 n'a perdu que peu de poids (4).

c) Aspect et comportement des animaux.

Dès le début de la deuxième semaine, les animaux qui, jusqu'alors paraissaient en bonne santé, se sont montrés moins vifs, le poil moins lustré.

A la fin de la deuxième semaine, ils restaient blottis ou allongés sur le ventre et un premier animal est mort (15e jour).

Au début de la quatrième et dernière semaine, trois autres animaux sont morts (l'un le 23e jour, les deux autres le 24e jour).

Des 6 survivants, deux seulement semblaient en relativement bon état (les nos 1 et 6), les autres ne paraissaient pas devoir survivre bien longtemps.

d) Examen des animaux « post mortem ».

1. *Les animaux morts en cours d'expériences.*

Le cobaye no 2 mort au 15e jour : l'autopsie de cet animal ne montre pas de phénomènes hémorragiques ; non plus que l'examen macroscopique ne montre de signes nets de scorbut au niveau des os et des dents. Mais ces signes commencent à apparaître à l'examen microscopique : et si les lésions osseuses ne sont pas encore bien nettes, la thyroïde a déjà revêtu son aspect d'hyperfonctionnement et le cortex surrénal est déjà hypertrophié avec des travées conjonctives nettement amincies.

Les cobayes nos 4, 7 et 8, quant à eux, présentaient toutes les caractéristiques tant macroscopiques que microscopiques du scorbut.

Le numéro 4 présentait des hémorragies pulmonaires, paraissant s'être arrêtées spontanément depuis quelques jours, ainsi qu'en témoignent les remaniements cellulaires opérés à leur niveau.

Le numéro 7 ne présentait pas de phénomènes hémorragiques.

Le numéro 8 a fait une hémorragie nasale : l'autopsie a révélé une hémorragie méningée.

2. *Les animaux survivants.*

Après sacrifice, à l'autopsie, les lésions osseuses et viscérales caractéristiques du scorbut sont nettement apparentes chez tous les animaux ; de plus, le numéro 3 présente des phénomènes hémorragiques intestinaux encore relativement discrets et le numéro 5 des phénomènes hémorragiques pulmonaires encore très limités, tant dans leur importance que dans leur territoire.

Nous reviendrons sur l'aspect histologique des différents organes des animaux de ce lot, que nous comparerons à ceux du lot dont nous allons maintenant rapporter les résultats.

III. Lot témoin « animaux carencés en facteur P » mais avec vitamine C à forte dose.

Les animaux étaient soumis au régime de base additionné de 10 mg/100 g de poids corporel/jour d'acide ascorbique.

Cette expérimentation effectuée avec un lot de 10 cobayes a été poursuivie durant 60 jours.

Rappelons que la dose de 10 mg d'acide ascorbique par 100 g d'animal et par jour atteint ou dépasse les doses les plus élevées préconisées par les différents auteurs (cf. chapitre sur l'addition d'acide ascorbique au régime de base).

a) Étude de la variation de la résistance capillaire.

La résistance capillaire a été prise tous les 5 jours.

Au début de l'expérimentation, la résistance capillaire des animaux a sensiblement augmenté (moyenne de 35,5 au 5e jour et de 37,75 au 10e jour) et elle n'a ensuite baissé que lentement (la moyenne était encore de 34,25 au 15e jour), mais elle s'est ensuite poursuivie régulièrement jusqu'à s'effondrer au 60e jour chez les animaux survivants.

Ainsi donc, l'addition de cette forte dose d'acide ascorbique au régime scorbutogène de base, bien qu'ayant provoqué une augmentation initiale de la résistance capillaire, n'a pu empêcher son effondrement ; elle n'a fait qu'en retarder l'échéance.

b) Variation de poids des animaux durant l'expérimentation.

Les animaux ont été pesés tous les 10 jours. La chute de poids a été très rapide.

c) Aspect et comportement des animaux.

L'état général des animaux qui était resté excellent jusqu'aux environs du 15e jour, s'est ensuite rapidement altéré.

Le premier animal est mort au 14e jour avec une résistance capillaire très di-

minuée (15 cm de mercure) et après une rapide chute de poids (passage de 400 g au début de l'expérimentation à 295 g au 20e jour).

Le deuxième animal est mort au 31e jour dans des circonstances analogues (résistance capillaire de 10 cm de mercure et perte de poids de 150 g en 30 jours).

Puis les morts se sont succédé (44e, 47e, 48e, 52e jours), précédées de pertes de poids importantes ; cependant deux des animaux conservaient une résistance capillaire relativement élevée (20 et 22,5 cm de mercure).

d) Examen des animaux « post mortem »
(morts durant l'expérience ou sacrifiés).

Tous les animaux, à l'exception du 5e et du 6e, présentaient des signes nets de scorbut au niveau des articulations chondro-costales, de la thyroïde et des surrénales.

L'autopsie des animaux 5 et 6 a montré chez l'un une hémorragie mésentérique et chez l'autre une hémorragie méningée.

e) Discussion et conclusion.

L'action antiscorbutique de l'acide ascorbique est limitée à une action retardatrice sur l'apparition des symptômes.

Quant à l'effet paradoxal sur la chute de poids et sur l'état général que nous avons observé, elle a déjà été signalée par différents auteurs : Gordonoff (1960) ainsi que Hruba et Masek (1960).

IV. Lot témoin « animaux carencés en facteur P et C ».

Les animaux étaient soumis au seul régime de base.

a) Étude de la variation de la résistance capillaire.

L'analyse des résultats montre que l'effondrement de la résistance capillaire de ce lot est un peu plus précoce que dans le lot des animaux ayant reçu outre le régime de base 1 mg/100 g/jour d'acide ascorbique (le décalage est de 48 h environ) et qu'elle est généralement plus complète (tableau et courbe nº VI).

En ne retenant dans ces deux lots que la dernière mesure de résistance capillaire avant la mort spontanée ou le sacrifice, nous avons effectué un calcul statistique afin de déterminer si cette différence était significative.

Tous calculs faits, le coefficient de sécurité est compris entre 95 et 98 p. 100.

b) Variations de poids des animaux durant l'expérimentation.

La lecture des résultats des pesées effectuées tous les 5 jours montre une chute de poids plus lente au début, mais plus rapide en fin d'expérimentation chez des animaux carencés en acide ascorbique.

c) Aspect et comportement des animaux.

L'aspect et le comportement des cobayes de ce lot ont été semblables à ceux des animaux précédents au début de la 3e semaine, un premier animal est mort (nº 5), puis le lendemain un deuxième a succombé (nº 10). Un troisième (nº 7) est mort le 19e jour, enfin, deux autres (nos 2 et 4) n'ont pas dépassé le début de la quatrième semaine. Il ne restait donc, en fin d'expérimentation, que la moitié des animaux survivants.

En dehors du nº 8, très mal en point, les autres cobayes paraissaient devoir survivre encore un certain temps.

d) Examen des animaux « post mortem ».

1. *Les animaux morts en cours d'expérience.*

La moitié des animaux sont morts avant le 27e jour, l'un de cachexie (nº 10), 4 d'hémorragie (nos 2, 4, 5 et 7).

L'animal nº 2 a succombé à des hémorragies multiples, pulmonaire, digestive, mésentérique ; l'animal nº 4 a une hémorragie digestive ; et l'animal nº 5 a une hémorragie cérébrale précoce.

Le cobaye nº 7 est mort sous nos yeux d'une hémorragie mésentérique ; brusquement, l'animal s'est mis à tituber, et au bout d'environ une minute, il s'est couché, et après quelques spasmes, est mort.

L'autopsie pratiquée immédiatement a montré un abdomen rempli de sang avec rupture de plusieurs vaisseaux du mésentère.

Par ailleurs, tous les animaux présentaient les lésions caractéristiques du

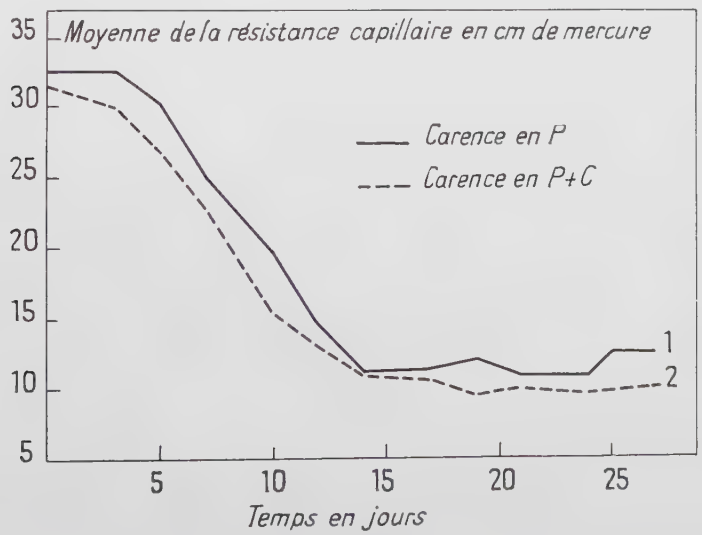


Fig. IV et VI. — R. C. des animaux carences P et P + C.

scorbut, tant macroscopiques que microscopiques ; l'importance de celles-ci ne nous est apparue, contre notre attente, guère plus marquée que celle du lot précédent (régime de base + acide ascorbique).

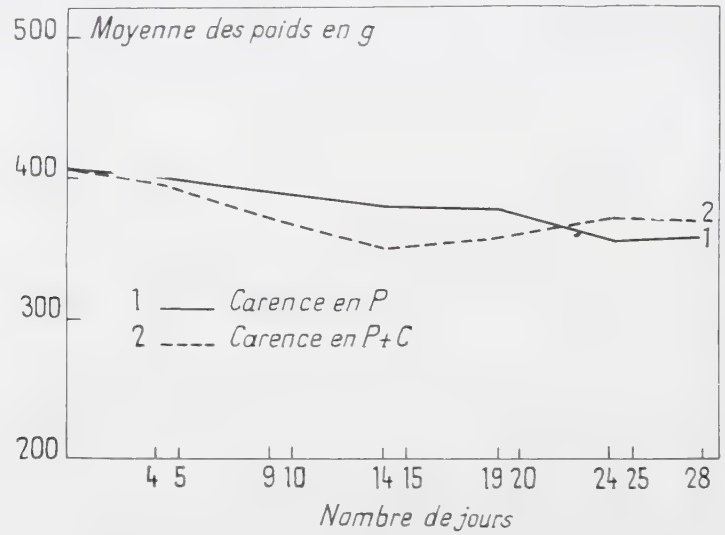


FIG. V et VII. — Poids des animaux carencés en P et P + C.

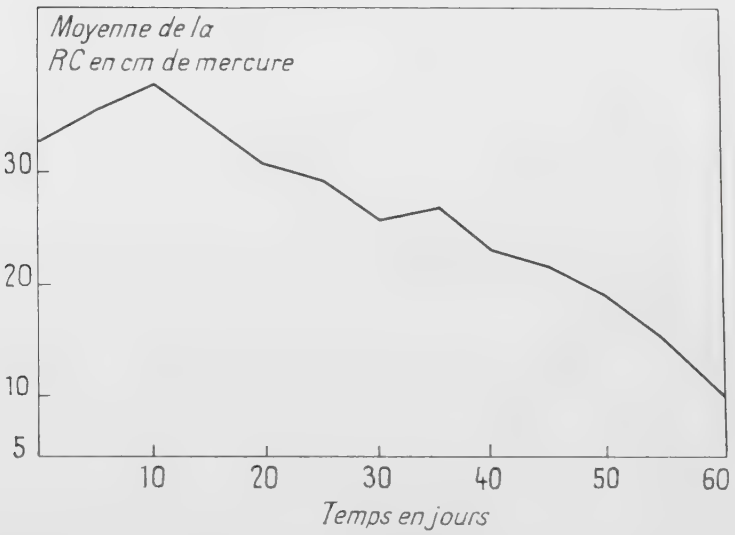


FIG. IV *bis*. — R. C. des animaux soumis au régime de base + 10 mg/100 g/j d'acide ascorbique.

2. *Les animaux survivants.*

Après sacrifice de ces animaux, les mêmes lésions scorbutiques que celles qui sont trouvées chez les animaux du lot précédent, ont été constatées et les mêmes remarques restent valables : le cobaye n° 8 présentait des hémorragies pulmonaires multiples mais très limitées ; il semblait, lors du sacrifice, à toute extrémité.

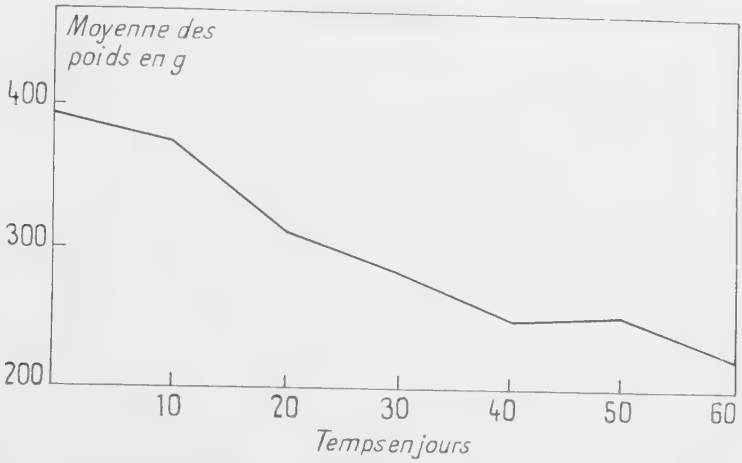


FIG. V *bis*. — Poids des animaux soumis au régime de base + 10 mg/100 g/jour d'acide ascorbique.

V. Conclusions sur les lots témoins :

1° Animaux normalement nourris.

2° Animaux soumis au seul régime de base scorbutigène.

3° Animaux soumis au régime de base additionné d'une faible dose d'acide ascorbique (1 mg/100 g/jour).

4° Animaux soumis au régime de base additionné d'une forte dose d'acide ascorbique (10 mg/100 g/jour).

De ces expérimentations, il ressort que :

1° Le régime de base est bien accepté par les cobayes et la perte de poids n'est pas anormalement rapide.

2° Les animaux recevant en plus du régime de base 1 mg/100 g/jour d'acide ascorbique font un scorbut d'installation presque aussi raide que ceux soumis au seul régime de base, avec des lésions identiques, seulement un peu moins précoces et un peu moins marquées et une résistance capillaire presque aussi basse.

3° L'addition d'une forte dose d'acide ascorbique (10 mg/100 g/jour) au régime de base quoique retardant l'apparition du scorbut est incapable de le prévenir, celui-ci étant finalement tout aussi sévère et aboutissant inéluctablement à la mort.

4° Il convient enfin de souligner que les lésions observées à l'autopsie étaient des lésions typiques du scorbut en l'absence de toute autre lésion de carence ou autre.

TABLEAU D. — *Composés végétaux.*

1er groupe.

Série	Dénomination	Origine	Positions et substitutions sur noyau chromone							Positions sur noyau phényl					
			2	3	4	5	6	7	8	1'	2'	3'	4'	5'	6'
Flavones	Chrysol	bourgeons peuplier				OH		OH							
	Luteolol	gaude (Reseda luteola), feuille digitale				OH		OH				OH	OH		
	Pratol	Trifolium pratense						OH					$O\text{-}CH_3$		
	Robinetol	Robinia		OH				OH				OH	OH	OH	
Isoflavones	Daïdzeol	soja						OH					OH		
	Genisteol	genêt, soja				OH		OH					OH		
Flavanones	Liquiretigenol	Réglisse						OH					OH		
	Fustine	Rhus cotinus		OH				OH							
	Taxifoline	Diplotaxis taenuifolia		OH		OH		OH				OH	OH		
	Naringenol	Citrus divers				OH		OH					OH		
	Eriodictyol	Citrus divers				OH		OH				OH	OH		
	Hesperetol	Citrus (feuilles, fleurs, fruits), feuilles pêcher				OH		OH				OH	$O\text{-}CH_3$		
Flavonols	Quercetol (aglycone de rutine)	écorce chêne, feuille marronnier, thé, rue (rutine)		OH		OH		OH				OH	OH		

2e groupe.

Série	Dénomination	Origine	Noyau Φ-H								Noyau Φ'					
			1	2	3	4	5	6	7	8	1'	2'	3'	4'	5'	6'
Chalcones	Salipurpol	Salix purpurea		OH			OH		OH					OH		
Di-Hydro-Chalcones	Phlorétol	écorce de Rosacées (poirier, pommier, cerisier)		OH			OH		OH					OH		
Catéchols	Catéchine Epicatechine	Gambir, merisier			OH		OH		OH				OH	OH		
Antho-Cyanidols	Leucoantho-cyanidol	arachide, pin		OH	CHOH	CHOH	OH		OH				OH	OH		
Coumarine	Esculétol	marron d'Inde						OH	OH							

B. — Étude des composés provenant des végétaux.

Le tableau D donne la liste des composés que nous avons étudiés.

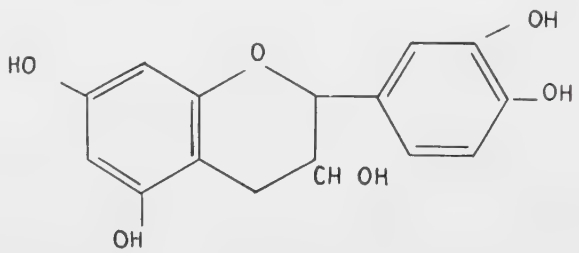
Nous ne reporterons pas toutes les expérimentations que nous avons effectuées ; nous négligerons, en particulier, ici, les flavones et les isoflavones, dont l'étude trouve sa place dans les composés de synthèse.

Nous nous limiterons donc à l'étude de la (+) — *catéchine*, du *leucoanthocyanidol*, de la *rutine*, de l'*esculétol* et des *citroflavonoïdes*.

I. La catéchine.

Nature des échantillons utilisés.

Dans cette étude, nous avons utilisé des échantillons de (+) — *catéchine* de deux provenances différentes : l'une retirée du Gambir catechu qui nous a été fournie par M. Vogel (de Buchs, Suisse), et la deuxième extraite du merisier par le Pr Ch. Mentzer.



Dans le présent rapport de notre expérimentation, nous ne ferons pas de distinction entre l'un et l'autre échantillon ; les résultats obtenus avec l'une et l'autre *catéchine* nous ayant donné des résultats superposables (les trois premiers animaux de chaque lot ayant reçu la *catéchine* du gambir (dénommée G), et les trois autres celle du merisier (dénommée M).

Mais, en reprenant ces expérimentations, les résultats que nous obtenions étaient moins probants, et il nous est apparu qu'avec le temps, les catéchines conservées sans précautions de température, de lumière, d'atmosphère, changeaient d'aspect : elles rosissaient, puis brunissaient.

Nous avons donc repris l'expérimentation avec les *catéchines* fraîchement préparées (couleur chamois très clair), et avec des *catéchines* anciennes conservées sans précaution (couleur brun rouge).

a) La catéchine fraîche.

Comme dans toutes les expérimentations qui vont suivre, les animaux sont soumis au régime de base (cf. chapitre des régimes) additionné de 1 mg/100 g/jour d'acide ascorbique (cf. chapitre sur l'addition d'acide ascorbique) La catéchine a été administrée par voie orale sous forme de pilules. Les doses journalières pour 100 g de poids corporel ont été de 0,1 mg sur un lot de 6 animaux, et de 1 mg sur un deuxième lot également de 6 animaux.

1° *Variation de la résistance capillaire.*

Les résultats obtenus dans cette expérimentation nous ont montré qu'à la dose de 0,1 mg/100 g/jour le composé est déjà actif sur la résistance capillaire, mais n'empêche pas la chute de celle-ci, qui, quoique bien moins brusque que chez les témoins carencés, (cf. chapitre sur lots témoins) atteint au bout de l'expérimentation une valeur nettement pathologique par son insuffisance ; mais, à la dose de 1 mg/100 g/jour, la *catéchine* fraîche maintient la résistance capillaire sensiblement normale (cf. tableaux VIII et IX et courbes correspondantes).

2° *Variation de poids des animaux.*

Il apparaît à la lecture des résultats (cf. tableaux X et XI et courbes correspondantes) qu'à la dose de 0,1 mg/100 g/jour, la *catéchine* fraîche n'empêche pas une chute de poids sensiblement du même ordre que celle qui est obtenue chez les témoins carencés, mais la dose de 1 mg/100 g/jour permet le maintien du poids et même une légère augmentation, à vrai dire, non significative (le calcul statistique, en effet, donne un coefficient de sécurité inférieur à 95 p. 100).

Il convient, d'ailleurs, de remarquer que la *catéchine* n'a pas selon Berzovskaya d'action eutrophique (1956).

3° *Aspects et comportement des animaux.*

Une première constatation s'impose : aucun animal n'est mort durant l'expérimentation .

Les cobayes ayant reçu 1 mg/100 g/jour de *catéchine* ont eu un comportement normal et leur aspect a toujours été celui d'animaux en bonne santé. Cependant les cobayes n'ayant reçu que 0,1 mg/100 g/jour se sont montrés moins vifs et ont eu un poil plus hérissé ; mais, ils n'ont eu à aucun moment cet aspect maladif des témoins carencés et leur posture est toujours restée ramassée.

4° *Examen des animaux après sacrifice.*

Les cobayes ayant reçu 1 mg/100 g/jour de *catéchine fraîche* ne présentaient à l'autopsie aucune lésion tant macroscopique que microscopique : pas de lésion hémorragique, la contexture des os et des cartilages, de la thyroïde et de la surrénale, était absolument normale.

A l'autopsie des cobayes ayant reçu 0,1 mg/100 g/jour de *catéchine* fraîche nous avons été surpris de ne trouver ni lésion hémorragique, ni modification de l'ossification. La thyroïde présentait, quant à elle, un aspect indubitable d'hyperfonctionnement et le cortex surrénal était nettement hypertrophié.

b) La catéchine altérée.

Le mode d'administration, les doses et le nombre d'animaux, le protocole et les conditions d'expérimentation ont été les mêmes que pour la catéchine fraîche.

Les deux échantillons étaient constitués par de la catéchine du Gambir catechu qui avait vieilli spontanément (G) et par de la catéchine de merisier fraîche, dont nous avons maintenu la solution aqueuse à 2,5 p. 1.000 une heure au bain-marie bouillant suivant les données de Parrot et Cotereau (1945-1946) (M).

1. *Variation de la résistance capillaire.*

Cette expérimentation montre qu'à la dose de 0,1 mg/100 g/jour, les catéchines vieillies ne provoquent pas un effondrement de la résistance capillaire, mais à la dose de 1 mg/100 g/jour, elles entraînent un effondrement rapide de la résistance capillaire ; la catéchine « vieillie » artificiellement selon la technique Parrot et Cotereau paraît provoquer cet effondrement plus rapidement (cf. tableaux XII et XIII et courbes correspondantes).

2. *Variation de poids des animaux durant l'expérimentation.*

La chute de poids des animaux de ces expérimentations est plus importante que celle obtenue avec les animaux carencés C et P (cf. tableaux XIV et XV et courbes correspondantes).

3. *Aspect et comportement des animaux.*

Le fait frappant est la mortalité élevée des animaux ayant reçu la dose la plus forte : un seul cobaye a survécu sur 6 au départ.

L'aspect et le comportement des cobayes de ce lot étaient identiques à ceux des animaux témoins carencés C et P avec une installation des troubles plus précoce chez les animaux ayant reçu la dose la plus forte de catéchine du merisier traitée suivant les données de Parrot et Cotereau.

4. *Examen des animaux « post mortem ».*

Le fait dominant est que tous les cobayes morts en cours d'expérimentation ont succombé à une hémorragie cataclysmique : les deux animaux du lot ayant reçu la plus faible dose, à une hémorragie pulmonaire.

Pour les cinq animaux du lot ayant reçu la dose la plus forte, les hémorragies déterminantes ont été les suivantes : pulmonaires pour les cobayes nos 2 et 6, cérébrale pour le cobaye no 4, mésentérique pour le cobaye no 5, généralisée pour le cobaye no 1 (cérébrale, pulmonaire, intestinale).

L'autopsie a montré, en outre, chez ces deux lots en expérience, les lésions caractéristiques du scorbut identiques à celles qui sont obtenues avec les animaux du lot témoin « carencé C et P » : soit un remaniement osseux caractéristique, une thyroïde en hyperactivité, et une hypertrophie du cortex surrénal avec amincissement des travées conjonctives.

Quant aux survivants, après sacrifice, ils présentaient, outre ces mêmes lésions caractéristiques du scorbut, des petits hémorragies diffuses au niveau des muscles (particulièrement marquées sur le no 3 du lot des animaux traités par

1 mg/100g/jour du composé en expérience). Le numéro 4 du lot des animaux traités par la plus faible dose présentait en outre une petite hémorragie pulmonaire qui paraissait ne pas devoir permettre à cet animal une longue survie.

Ce qui nous a particulièrement frappé, chez les animaux traités à forte dose, c'est la forte hypertrophie du cortex surrénal, et l'aspect de très grande activité de la thyroïde.

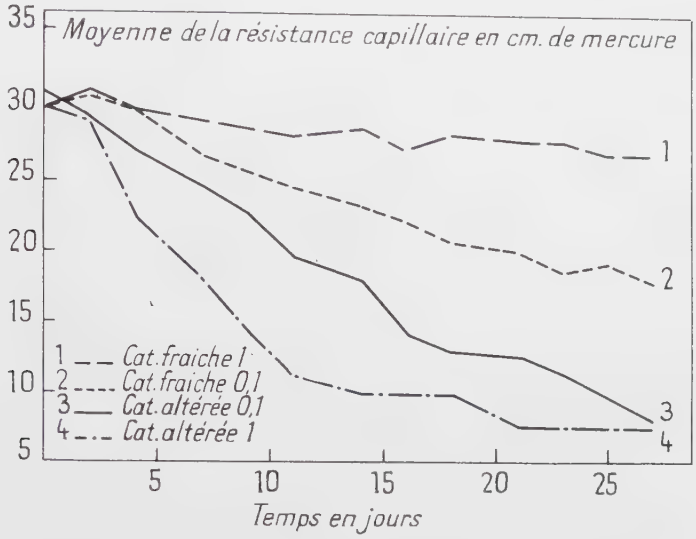


FIG. VIII, IX, XII et XIII. — R. C. des animaux traités avec catéchine fraîche et catéchine altérée

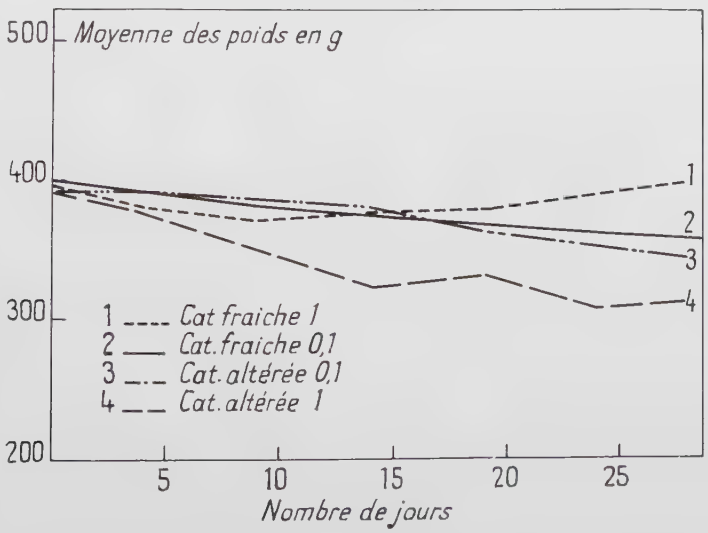


FIG. X et XI. — Poids des animaux traités avec catéchine fraîche et catéchine altérée.

c) Conclusion.

Au terme de cette expérimentation, nous pouvons considérer que la catéchine est douée de « propriétés P » mais que certaines modifications chimiques lui font acquérir des propriétés inverses, c'est-à-dire qu'elle donne naissance à une « *anti-P* ».

La notion « d'antivitamine P » avait été établie dès 1945 par Parrot et Cotereau.

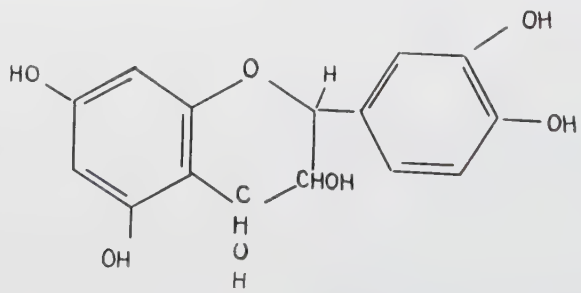
Ces auteurs émettent l'hypothèse que « ... l'union de deux molécules de catéchine avec élimination d'une molécule d'eau ... donnait naissance à une « antivitamine » suivant la conception générale de Meunier et Mentzer ».

Cette hypothèse, en accord sur le plan chimique avec les travaux de Russel (1935), d'une part, et de K. Freudenberg et collaborateurs, d'autre part (1958), devait recevoir une magnifique confirmation avec les travaux de Tayeau, Masquelier et coll. (Tayeau et Masquelier, 1948 ; Tayeau, Masquelier et Lefèvre, 1951 ; Masquelier et Golse, 1961).

Nous avons donc entrepris à la lumière des conclusions de ces auteurs l'étude de propriétés P et anti-P des composés qui étaient l'objet de leur travail.

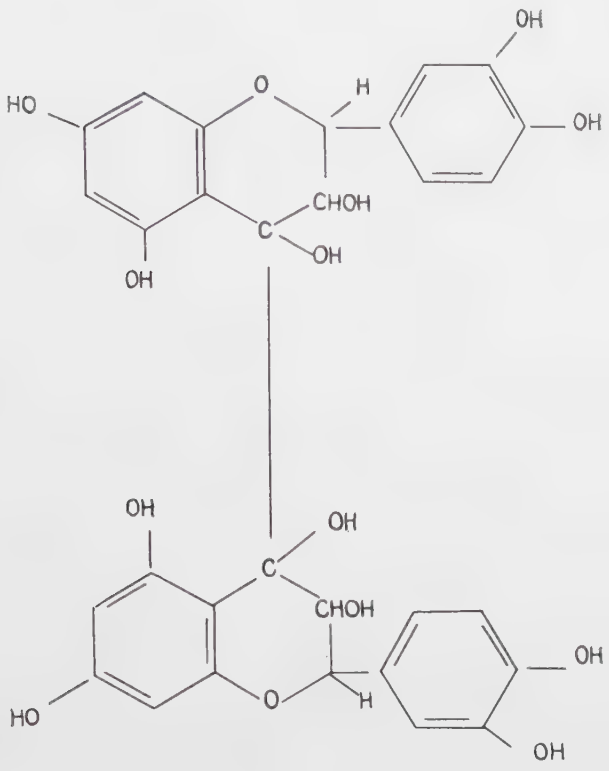
II. Le leucoanthocyanidol : chromogène et tannoïde.

Tayeau et Masquelier isolèrent de la cuticule d'Arachide en 1948, puis de l'écorce de Pin (Tayeau et Masquelier, 1949 ; David et Masquelier, 1952) et du vin (Masquelier et Tayeau, 1950 ; Masquelier et Jensen, 1953), le leucoanthocyanidol (poudre de couleur légèrement jaune paille).



Cette formule correspond aux dernières données de Masquelier (Tayeau, et coll., 1951 ; Masquelier et Golse, 1961), qui avait antérieurement pensé que la position 2 était occupée par un OH.

Ce chromogène par oxydation et élimination d'OH_2 donne un dimère : le tannoïde (de couleur rouge foncé).



La polymérisation se poursuit d'ailleurs en donnant un mélange de polymères : *phlobaphène* (de couleur rouge brun).

Les composés étudiés : nous avons repris le même protocole que pour la catéchine à savoir : administration de :

1° Leucoanthocyanidol à la dose de 0,1 mg/100 g/jour ;
à la dose de 1 mg/100 g/jour.

2° mélange de polymères à la dose de 0,1 mg/100 g/jour ;
à la dose de 1 mg/100 g/jour.

(ces composés nous ont été fournis par J. Masquelier).

Étant donné le faible nombre d'animaux utilisés pour chaque lot (5) et l'intérêt de comparer par juxtaposition les résultats de chaque expérimentation, nous avons, dans cet exposé, groupé ceux-ci.

1. *Variations de la résistance capillaire.*

Nous retrouvons ici des variations de résistance capillaire tout à fait identiques à celles qui sont obtenues avec la catéchine : la dose de 0,1 mg/100 g/jour de leucoanthocyanidol est insuffisante pour ramener la résistance capillaire à une

valeur normale ; mais ce résultat est atteint avec la dose de 1 mg/100 g/jour ; de même, il faut administrer 1 mg/100 g/jour de polymères pour obtenir un effondrement rapide et fatal de la résistance capillaire (cf. tableaux XVI et XVII, XVIII et XIX et courbes correspondantes).

2. *Variation de poids des animaux.*

Ici, encore, nous retrouvons des résultats très proches de ceux qui sont obtenus avec la catéchine : maintien sensible du poids avec une dose de 1 mg/100 g/jour de leucoanthocyanidol ; chute brutale du poids avec la même dose de polymères (cf. tableaux XX, XXI, XXII et XXIII et courbes correspondantes).

3. *Aspects et comportement des animaux.*

Nous retrouvons toujours le même parallélisme avec les précédentes expérimentations sur la catéchine, en particulier, pas de mortalité avec le leucoanthocyanidol, mais, en ce qui concerne les polymères la dose de 1 mg/100 g/jour amène la mort de tous les animaux et dans un délai très court : aucun survivant au 21e jour d'expérimentation.

Tayeau et Masquelier (1948, 1949) avaient déjà remarqué cette action extrêmement « toxique » du phlobaphène.

4. *Examen des animaux « post mortem ».*

Mêmes constatations qu'avec les expérimentations du chapitre précédent : pas de mort avec les animaux traités par le leucoanthocyanidol ; hémorragies cataclysmiques mortelles chez les animaux traités par les polymères.

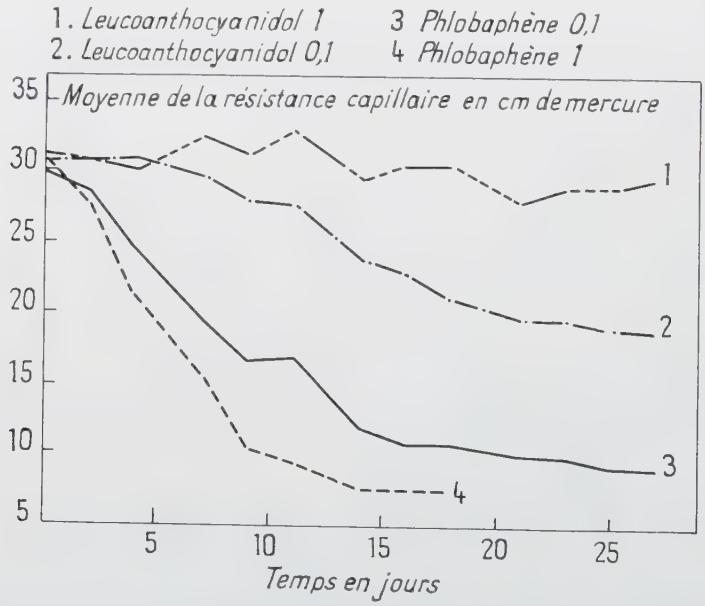


Fig. XVI, XVII, XVIII et XIX. — R. C. des animaux traités par le leucoanthocyanidol et le phlobaphène.

Parmi les animaux ayant reçu des polymères à la dose de 0,1 mg/100 g/jour, le cobaye n° 1 est mort d'hémorragie méningée, et le cobaye n° 4 d'hémorragie pulmonaire.

Parmi ceux ayant reçu 1 mg/100 g/jour, le cobaye n° 1 est mort d'hémorragie pulmonaire, les cobayes n°s 3 et 5 d'hémorragies méningées, le cobaye n° 2 d'hémorragie mésentérique et le cobaye n° 4 d'hémorragie généralisée (poumons, mésentère, estomac).

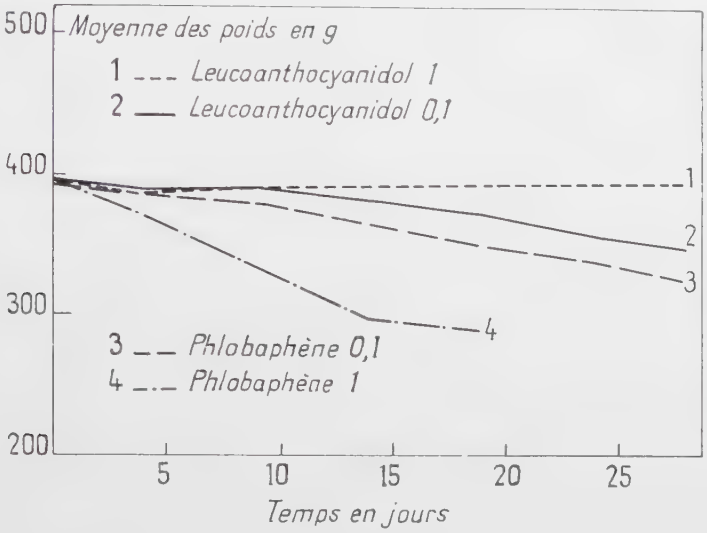


FIG. XX, XXI, XXII et XXIII. — Poids des animaux traités par le leucoanthocyanidol et le phlobaphène.

Les conclusions que l'on peut tirer de cette expérimentation sont en faveur de la confirmation des travaux de PARROT et COTEREAU d'une part, et de TAYEAU et MASQUELIER d'autre part et également de LECOQ et coll. (1951).

Il est ainsi mis en lumière la notion d'anti-P, par polymérisation des composés doués de propriétés P, et obtention des propriétés physiologiques inverses.

Le tableau suivant met en évidence cette opposition (tableau E).

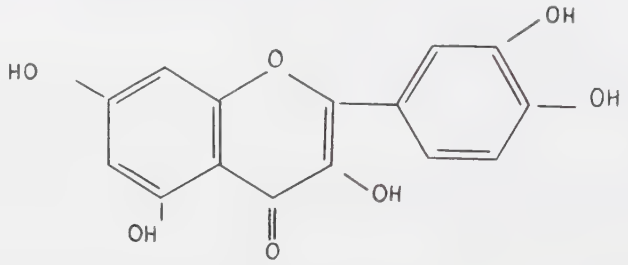
TABLEAU E. — *Actions physiologiques du monomère et des polymères.*

	Monomère	Di et polymères
Résistance capillaire	augmentée	diminuée
Poids	maintient ou légère augmentation	diminution
Hémorragies	anti-hémorragique	hémorragipare
Scorbut (en présence d'acide ascorbique)	antiscorbutique	scorbutigène
thyroïde	aspect d'activité normale	hyperactivité
surrénales	aspect d'activité normale	hypertrophie
ossification.	ossification normale	perturbation endochondrale

Nous verrons, lors de la recherche du mode d'action du facteur P, toute l'importance que revêt cette notion d'antifacteur P.

III. Le quercétol, la rutine.

Le quercétol est un flavonol, c'est-à-dire, qu'il possède un OH en position 3. C'est le 5-7-3'-4' tétrahydroxy-flavonol



Il est très répandu dans le règne végétal sous forme de glucosides où l'ose est fixé sur l'OH placé en position 3, tels que le quercitoside (ou morinol ou morol) (= quercétol + rhamnose) et le rutoside (ou rutine) (= quercétol + rutinose [rhamnose + glucose]).

Étant donné le large emploi, sans doute faute de mieux, qui est fait de la rutine, en thérapeutique, et l'intérêt d'effectuer une expérimentation non plus sur l'aglycone, mais sur ce glucoside, nous avons expérimenté avec celle-ci (par voie orale à la dose de 2,20 mg/100 g/jour correspondant à un peu plus de 1 mg/100 g/jour de l'aglycone).

1. *Variation de la résistance capillaire.*

Les animaux sont traités par la rutine par voie orale à la dose de 2,200 mg/100 g/jour (cf. tableau XXIV et courbe correspondante).

La rutine a une action indubitable sur la résistance capillaire : elle empêche son effondrement, mais cette propriété est bien moins marquée qu'avec la catéchine et le leucoanthocyanidol ; elle ne fait en réalité à la dose utilisée que freiner la baisse.

2. *Variation de poids des animaux.*

La rutine n'empêche pas la chute de poids des animaux, qui dans cette expérimentation a été plus importante (15,6 p. 100) que dans le lot des carencés P (11,3 p. 100) ; cela tient sans doute à ce que, au départ, le poids des animaux était beaucoup plus faible que celui des témoins (cf. tableau XXV et courbe correspondante).

3. *Aspect et comportement des animaux.*

Malgré son action assez limitée, sur le maintien de la résistance capillaire et nulle sur celui du poids, la rutine a permis la survie de la totalité des animaux.

L'aspect et le comportement de ceux-ci ont, d'ailleurs, été sensiblement normaux ; seule, une asthénie générale assez marquée a été observée.

4. *Examen après sacrifice et autopsie.*

Les caractéristiques observées ont été les suivantes : pas de phénomène hémorragique, aspect d'hyperactivité nette de la thyroïde quoique moins marquée que chez les témoins carencés (cf. chapitre sur les témoins) cortex surrénal légèrement hypertrophié, enfin du point de vue osseux, aspect sensiblement normal.

En conclusion, la rutine paraît douée d'une activité incontestable quoique, à vrai dire, assez limitée, fait déjà signalé par Ambrose et de Eds (1949 *a*, *b*), Crampton et Lloyd (1950) et Paris et Vaidrel (1949).

Nous en discuterons plus loin les raisons.

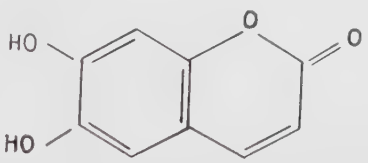
IV. L'esculétol.

Avec l'esculétol, nous passons à une autre série chimique : celle des benzopyrones (ou coumarines), c'est-à-dire que par rapport aux séries que nous avons étudiées jusqu'ici, le noyau phényl latéral fait défaut.

La question pouvait, en effet, se poser de la nécessité de ce noyau pour déterminer l'activité physiologique.

L'accroissement de la résistance capillaire que l'esculétol produit chez les animaux non carencés, les travaux de Lavollay (1945), Lavollay et Sevestre (1944), sa large utilisation en thérapeutique, nous ont paru autant de raisons de faire entrer ce composé dans le cadre de la présente étude.

Rappelons que l'esculétol est la 6-7-dihydro-coumarine.



On le rencontre chez les végétaux, en particulier, dans le marron d'Inde sous forme d'*esculoside* : *glucoside* dans lequel le glucose est fixé sur l'OH placé en 6.

Dans cette expérimentation, les animaux ont été répartis en deux lots recevant respectivement par voie orale 1 mg/100 g/jour et 5 mg/100 g/jour.

1. *Variation de la résistance capillaire.*

Cette expérimentation nous a montré qu'à 1 mg comme à 5 mg/100 g/jour l'esculétol augmente la résistance capillaire des animaux tant que ceux-ci ne sont pas entrés dans la phase scorbutique, mais qu'à partir de ce moment, l'action de ce composé sur la résistance capillaire est pratiquement inexistante et qu'une augmentation massive de la dose administrée ne fait que confirmer ces résultats (cf. tableaux XXVI et XXVII et courbes correspondantes).

2. *Variation de poids des animaux.*

Cette étude nous a montré que, quelle que soit la dose utilisée (1 ou 5 mg) l'esculétol n'empêche pas la chute de poids des animaux (cf. tableaux XXVIII et XXIX et courbes correspondantes).

3. *Aspect et comportement des animaux.*

Ils sont absolument semblables à ceux des témoins carencés C et P.

Dans chacun des deux lots, il y a eu deux morts en cours d'expérimentation ; de plus, il faut signaler que le cobaye n° 1 du deuxième lot paraissait à toute extrémité en fin d'expérience.

4. *Examens « post mortem ».*

Dans le 1er lot, le cobaye n° 1 est mort d'hémorragie méningée ; le cobaye n° 4 de cachexie, un petit début d'hémorragie pulmonaire très limité a cependant été décelé à l'autopsie.

Dans le 2e lot, le cobaye n° 2 est mort d'hémorragie pulmonaire et le cobaye n° 5 d'hémorragies multiples du tube digestif et de cachexie.

L'examen histologique a montré sur tous les animaux des signes très nets de scorbut que nous avons définis au niveau de la zone d'ossification chondro-costale, des surrénales, et de la thyroïde.

En conclusion, il ne nous est pas apparu que l'esculétol puisse être admis dans le groupe des facteurs P ; son action manifeste sur la résistance capillaire nous paraît devoir être dissociée des propriétés vitaminiques.

Lecoq et coll. (1950) de leur côté sont arrivés à la même conclusion.

V. Les citroflavonoïdes.

Les citroflavonoïdes du commerce se présentent sous forme d'une poudre brune très hygroscopique.

Ce sont, au sens pharmaceutique du terme, des extraits secs d'épicarpe de divers Citrus, plus ou moins purifiés et plus ou moins enrichis en glucosides dont l'aglycone appartient au groupe des flavanones.

a) Constitution chimique.

1. *Constituants chimiques de l'épicarpe des Citrus.*

Dans une étude récente Horhammer et Wagner (1962) ont dressé la liste des composés qui ont été trouvés dans l'épicarpe des Citrus.

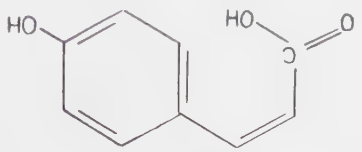
Dans le tableau suivant (tableau F), nous avons résumé ces données qui vont nous servir de base de comparaison avec les résultats que nous avons obtenus personnellement avec un échantillon de « citroflavonoïde » du commerce.

Il faut, de plus, ajouter une importante proportion de dérivés coumariniques en particulier de :

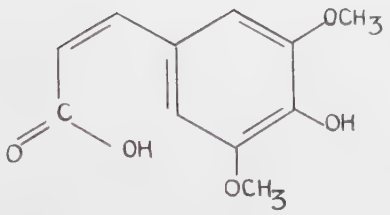
1° Scopolétine = 6 méthoxy 7 hydroxy-coumarine ;

2° Umbelliférone = 7 hydroxy-coumarine ;

3° Acide p. coumarique ;



4° Acide sinapique.



2. Recherches personnelles sur les constituants chimiques d'un « citroflavonoïde » du commerce.

L'échantillon que nous avons utilisé dans ces recherches nous a été fourni par le « Laboratoire belge de l'Azote » (section pharmaceutique) lot : poudre FF — 3 — A. 0081 (*).

D'après les renseignements fournis par les fabricants, les citroflavonoïdes contiennent un « ballast glucidique » important ; c'est pourquoi nous avons cherché à déterminer celui-ci en utilisant la technique classique de dosage d'un mélange de sucres (voir Caron et Raquet, 1947).

Les résultats ont été les suivants :

% sucres réducteurs exprimés en glucose	= 50
% sucres non réducteurs exprimés en glucose (après hydrolyse)	= 17

Nous avons, de plus, déterminé la teneur en eau au moyen d'une thermobalance à lecture directe et nous avons trouvé :

% d'eau = 8

Ainsi donc, la poudre qui a servi à notre expérimentation contient déjà 67 p. 100 de sucres et 8 p. 100 d'eau, soit 75 p. 100 au moins de composés inactifs.

La partie non glucidique et non aqueuse du ballast, qui n'est certainement pas négligeable, n'a pas été déterminée.

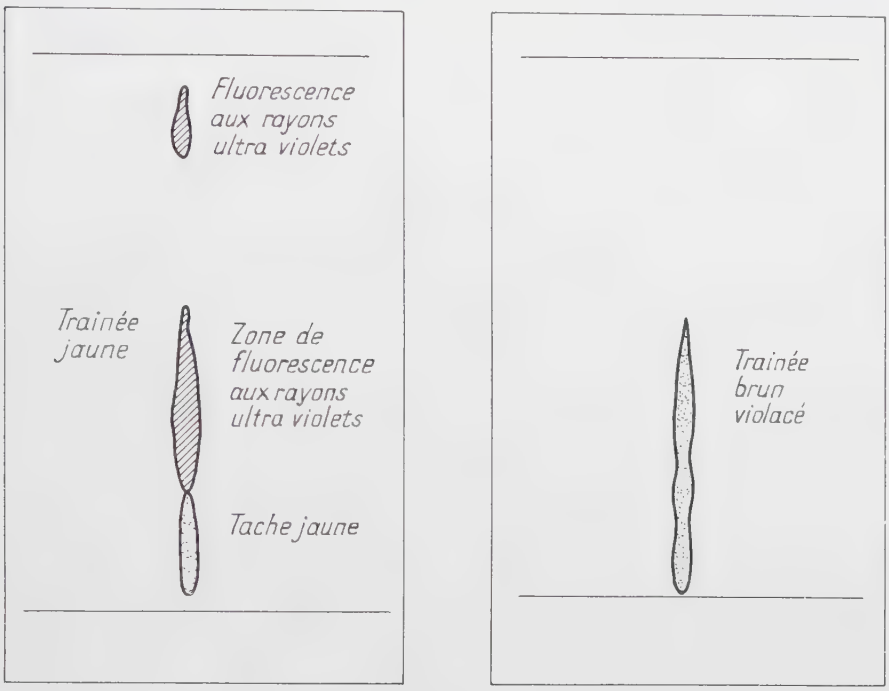
(*) Nous remercions le Dr Jean Marcovici des Laboratoires LABAZ, de nous avoir procuré ces échantillons.

TABLEAU F. — *Constituants chimiques de l'épicarpe des Citrus.*

Glucosides	Aglycones	Oses	Dénominations chimiques
Hespéridine (ou hespéridoside)	hespérétol	rhamnose-glucose	5, 7, 3′ trihydroxy 4′ méthoxy *flavanone* (7 rhamnoglucoside)
Naringine (ou naringoside)	neringénol	rhamnose-glucose	5, 7, 4′ trihydroxy *flavanone* (7 rhamno glucoside)
Ériodictine	ériodictol	rhamnose	5, 7, 3′, 4′ tétrahydroxy *flavanone* (7-L rhamnoside)
Homoeriodictine	homoeriodictol	rhamnose	5, 7, 3′, 4′ tétrahydroxy 3′ méthoxy *flavanone* (7-L rhamnoside)
	limocitrol		6, 8, 3′ triméthoxy 5, 7, 4′ trihydroxy *flavonol*
	limocitrine		8, 3′ diméthoxy 5, 7, 4′ trihydroxy *flavonol*
	isorhamnétine		3′ méthoxy 5, 7, 4′ trihydroxy *flavonol*
Quercitrine	quercétol (ou quercétine)	rhamnose	5, 7, 3′, 4′ tétrahydroxy *flavonol* 3 rhamnose
Rutine (ou rutoside)	—	rhamnose-glucose (= rutinose)	5, 7, 3′, 4′ tétrahydroxy *flavonol* 3 rutinoside
	auranétine		3, 6, 7, 8, 4′ pentaméthoxy *flavone*
	nobilétine		5, 6, 7, 8, 3′, 4′ hexaméthoxy *flavone*
	tangérétine		5, 6, 7, 8, 4′ pentaméthoxy *flavone*
	5 hydroxy-auranétine		3, 6, 7, 8, 4′ pentaméthoxy-5 hydroxy *flavone*
	lutéoline		5, 7, 3′, 4′ tétrahydroxy *flavone*
	chrysoeriol		3, 7, 4′ trihydroxy 3′ méthoxy *flavone*
Rhoifoline	apigénine	rhamnose-glucose	5, 7, 4′ trihydroxy *flavone* 7 rhamno-glucoside.
Diosmine	diosmétine	rhamnose-glucose	5, 7, 3′ trihydroxy 4′ méthoxy *flavone* 7 rhamnoglucoside.

« *Flavonoïdes* » *contenus dans l'échantillon fraîchement préparé.*

Nous avons utilisé les différentes techniques décrites par Geissman et également celles de Horowitz et Gentili (Horowitz, 1957 ; Horowitz et Gentili, 1960, 1961) d'Horborne (1959) et de Roux et Maihs (1960) en nous attachant plus particulièrement à la chromatographie (dont on trouvera les détails techniques à propos des extraits de foie de Cobaye).



I. — Chromatogramme de l'échantillon fraîchement préparé (révélation à l'ammoniaque, carbonate de sodium).

II. — Chromatogramme de la même préparation vieillie (révélation à la benzidine).

Il n'y a plus de traînées fluorescentes. Seule, persiste la zone inférieure de la traînée colorée qui est accentuée dans la partie basse et correspond aux produits de polymérisation et d'oxydation.

Fig. 9. — Chromatogrammes de citroflavonoïdes.

Nous avons ainsi mis en évidence, trois flavanones : l'hespérétol, le naringénol, l'ériodictol, ainsi que leurs glucosides (hespéridine, naringine, ériodictine) et un flavonol, le quercétol, ainsi que son glucoside la quercitrine.

Mais nous n'avons trouvé trace d'aucun autre « flavonoïde ».

« *Flavonoïdes* » *contenus dans la préparation vieillie* (conservation d'un mois sans précaution en flacon de verre blanc à bouchage liège).

Les flavonoïdes mis en évidence dans la préparation fraîche ont pratiquement disparu, l'on ne trouve plus que leurs produits de polymérisation et d'oxydation (cf. schémas chromatogrammes fig. 9).

Expérimentation physiologique.

Citroflavonoïdes utilisés.

En considération des résultats qui nous ont été fournis par l'étude chimique, nous avons utilisé des citroflavonoïdes de la même provenance et du même lot, fraîchement préparés et conservés dans de petits récipients de verre jaune paraffinés et bien pleins, de façon à préserver cette préparation de l'air, de l'humidité et de la lumière.

Doses utilisées.

Nous avons administré à un lot de 6 cobayes par voie orale 10 mg/100 g/jour de la préparation étudiée ; cette dose a été déterminée approximativement en fonction du « ballast » de la préparation.

1. *Variation de la résistance capillaire.*

Il ressort de cette expérimentation (cf. tableau XXX et courbe correspondante) que les citroflavonoïdes même administrés à forte dose ne font que modérer et retarder la chute de la résistance capillaire (la moyenne de la résistance capillaire passe en 27 jours de 30,8 cm de mercure à 15 cm de mercure). (Rappelons que pour le lot témoin régime de base + 1 mg/100 g/jour d'acide ascorbique la résistance capillaire passe en 27 jours de 32,5 cm de mercure à 12,5.)

2. *Variation de poids des animaux.*

Ce qui frappe dans la courbe des poids (cf. tableau XXXI et courbe correspondante) c'est la lenteur de sa décroissance que l'on aurait pu supposer plus rapide d'après l'action très modérée sur la résistance capillaire.

Il paraît difficile de trouver une explication satisfaisante à cette divergence, peut-être s'agit-il d'une action eutrophique propre et indépendante de l'action P. Ce fait a d'ailleurs été signalé pour l'hespéridine dès 1946 par Kamala Bhagvat.

3. *Aspect et comportement des animaux.*

Sur les 6 animaux en expérience, un seul, le n° 5, est mort (au 20e jour) ; l'aspect des animaux était assez satisfaisant et dans leur comportement il a été simplement noté une légère prostration.

4. *Examens des animaux « post mortem ».*

Le seul animal mort en cours d'expérience (n° 5) n'était porteur d'aucune lésion qui ait pu entraîner l'issue fatale : il présentait un état cachectique certain, et quelques suffusions hémorragiques discrètes au niveau des poumons ; ces mêmes suffusions ont, d'ailleurs, été retrouvées chez les cobayes nos 2 et 4.

Par ailleurs, chez tous les animaux, les surrénales ne présentaient qu'un aspect d'hypertrophie discrète, les thyroïdes des images d'hyperactivation très légère sauf pour les animaux 4 et 5 chez lesquels celle-ci était nettement plus marquée. L'ossification était, quant à elle, sensiblement normale.

En conclusion, les citroflavonoïdes examinés ne sont pas dépourvus totalement d'action ; mais, cette action, en vérité, est très limitée malgré l'administration de fortes doses, et il paraît bien qu'elle ne puisse être de toute façon assimilée à une activité P.

Quelles raisons peuvent expliquer ces faits ?

Nous pensons pouvoir avancer les hypothèses suivantes :

a) altérations des « flavonoïdes » durant la préparation (polymérisation) ;

b) les glucosides seraient moins actifs que l'aglycone (cf. étude de la rutine).

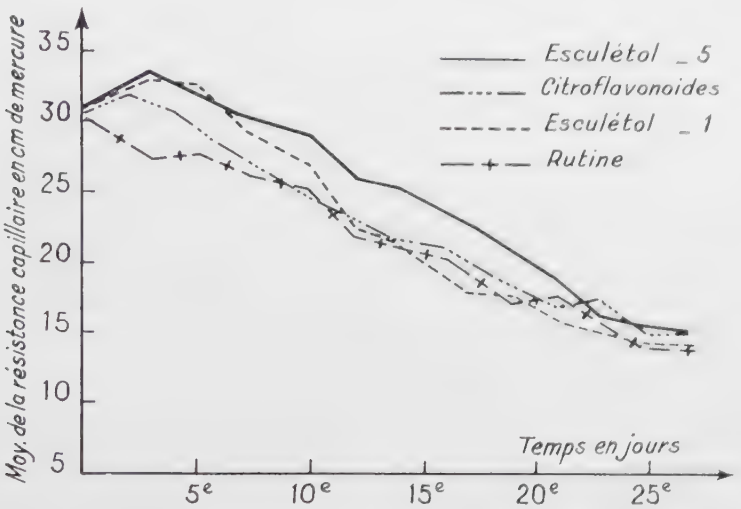


FIG. XXIV, XXVI, XXVII et XXX. — R. C. des animaux traités par la rutine, les citroflavonoïdes et l'esculétol.

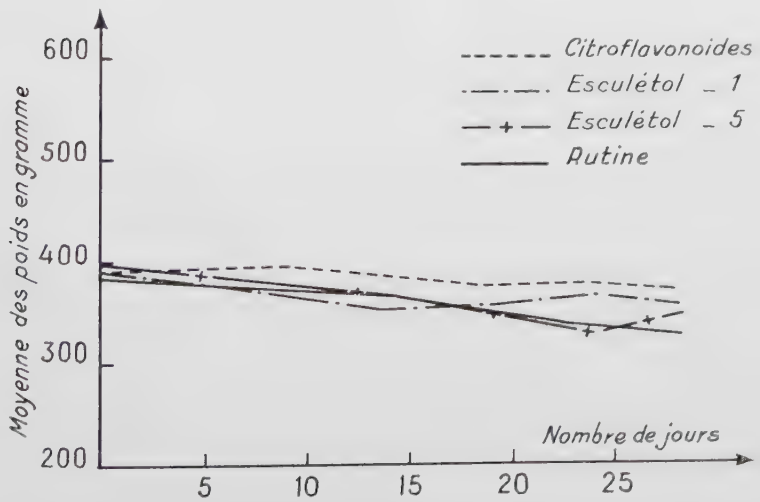


FIG. XXV, XXVIII, XXIX et XXXI. — Poids des animaux traités par la rutine, les citroflavonoïdes et l'esculétol.

c) ignorance de la quantité de principes actifs, associées à un ballast glucidique important.

En conclusion de notre étude sur ces composés provenant des végétaux, on peut dégager les faits essentiel suivants :

1° L'addition de certains de ces composés au régime de base + acide ascorbique (à 1 mg/100 g/jour) empêche l'apparition du scorbut chez le Cobaye.

Parmi ces composés ont été trouvés très actifs la catéchine et le leucoanthocyanidol ; peu actifs, la rutine et les citroflavonoïdes ; inactifs, l'esculétol.

2° Mais certains sont doués d'activité inverse (d'où la notion d'antifacteur), ce sont les polymères de la catéchine et du leucoanthocyanidol.

Cette notion d'antifacteur ne doit vraisemblablement pas être limitée aux seuls polymères selon les travaux de Parrot (Parrot et Cotereau, 1945, 1946 ; Parrot, 1952) qui a montré que le para-amino-benzène sulfamide s'oppose à l'action de la catéchine, de même qu'un certain nombre d'autres composés, tels que la phénylindane dione (Gley et Delor, 1948).

3° La diversité même de ces composés amène à penser qu'ils doivent être considérés comme doués de propriétés « pro-vitaminiques », c'est-à-dire qu'ils ne sont que les précurseurs d'une vitamine P dont la nature chimique exacte reste à déterminer (Scarborough, 1945).

Nous verrons dans l'étude consacrée à la nature de la « vitamine P » isolée du foie de cobaye, que, quel que soit le composé administré pourvu qu'il soit actif dans les expériences de carence, c'est finalement toujours le même composé qui apparaît dans le foie des animaux préalablement soumis au régime de base additionné d'acide ascorbique (cf. chapitre sur les témoins).

Nous reviendrons plus loin sur cette discussion.

4° Il nous faut, enfin, souligner que tous ces composés dits « flavonoïdes » sont très répandus dans le règne végétal, souvent d'ailleurs à côté de l'acide ascorbique, et qu'ils entrent dans l'alimentation journalière du Cobaye et, pour le moins, disons dans l'alimentation courante de l'Homme (fruits et légumes frais crus).

C. — Étude des composés de synthèse.

Les premières conclusions que nous a permis de tirer l'étude des composés d'origine végétale appellent tout naturellement d'autres questions, que nous avons groupées en trois têtes de chapitres :

1° Le squelette chimique fondamental qui détermine les propriétés P.

2° Les radicaux ou les fonctions qui augmentent ou diminuent cette propriété.

3° Les conditions physiologiques et chimiques indispensables à cette activité.

C'est par l'étude de composés de synthèse appartenant aux séries de flavones et des isoflavones, que nous nous sommes efforcé de résoudre les problèmes posés.

I. Constitution chimique fondamentale déterminant l'activité antiscorbutique du facteur P ou C2.

La diversité des séries chimiques auxquelles appartenaient les composés étudiés dans le chapitre précédent, nous a conduit, nous l'avons vu, à la notion de « facteur P ».

Nous avons été amené à constater que la présence d'un noyau phényl fixé sur le noyau chromone est indispensable à l'activité (l'esculétol est inactif). (Il nous a pas d'ailleurs paru inutile de rapporter les expérimentations effectuées sur de nombreuses chromones, qui toutes se sont montrées inactives.)

Il nous reste donc maintenant à préciser les fonctions et radiaux indispensables au squelette « phényl-chromone » : c'est-à-dire, à établir la formule chimique la plus dépouillée qui possède les propriétés physiologiques étudiées.

Les questions suivantes, en particulier, se posent avec acuité :

a) Le noyau phényl doit-il nécessairement être porteur d'un OH libre ou substitué.

b) Les fonctions OH ou CHOH en position très réactive (comme le CHOH en position 4 du leucoanthocyanidol) responsables des polymérisations, peuvent-elles être supprimées.

Nous avons été ainsi conduit à l'étude du composé le plus simple possible : *la 7-hydroxy-flavone* (*) (voir tableau de formules § II).

Les animaux en expérience ont reçu par voie orale 1 mg/100 g/jour de ce composé.

1. *Variation de la résistance capillaire.*

La 7-hydroxy-flavone administrée par voie orale à la dose de 1 mg/100 g/jour maintient d'une façon tout à fait satisfaisante la résistance capillaire des animaux.

La moyenne des résistances capillaires qui était de 30 cm de mercure en début de l'expérimentation, s'est maintenu à 25 en fin d'expérimentation au bout de 27 jours (cf. tableau XXXII et courbe correspondante).

2. *Variation de poids des animaux.*

Le maintien de poids des animaux a presque été réalisé dans cette expérimentation ; si, en effet, l'animal n° 2 a subi une baisse sensible, le cobaye n° 5 a marqué une légère augmentation (cf. tableau XXXIII et courbe correspondante). A remarquer, qu'après un petit fléchissement au début d'expérience, la courbe de poids a été légèrement ascendante.

3. *Aspect et comportement des animaux.*

Ici encore, le fait dominant est qu'aucun des animaux n'est mort en cours d'expérimentation : bien mieux, au cours comme en fin de celle-ci, l'état général des cobayes a toujours été très satisfaisant.

(*) Nous devons ce produit à l'amabilité de M. Paul Roesler.

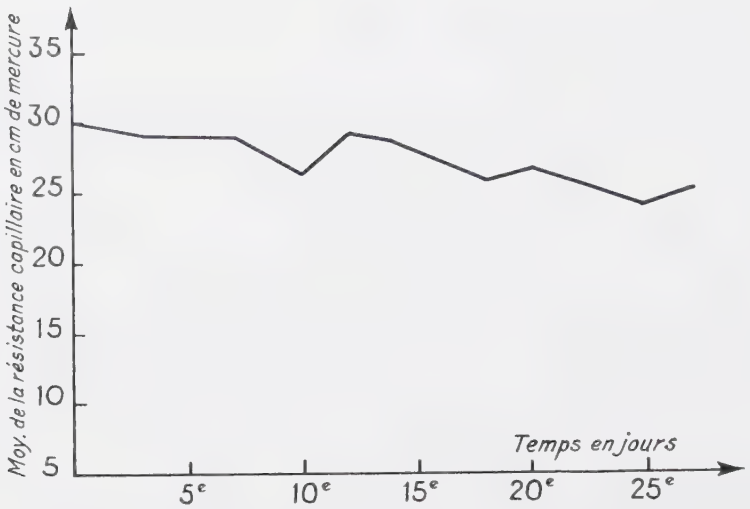


FIG. XXXII. — R. C. des animaux traités par la 7-hydroxy-flavone.

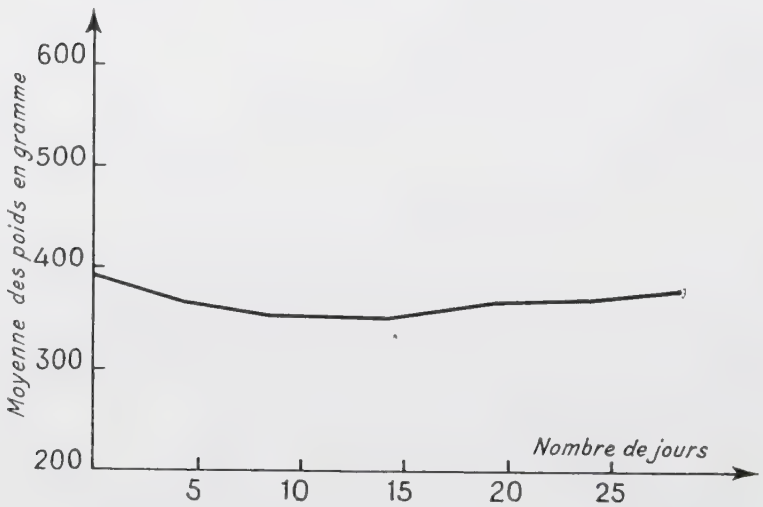


FIG. XXXIII. — Poids des animaux traités par la 7-hydroxy-flavone.

4. *Examens après sacrifice et autopsie.*

Il n'a été constaté aucune anomalie des viscères tant à l'examen macroscopique que microscopique, l'aspect histologique des os, des surrénales, et de la thyroïde, en particulier, était identique à celui des cobayes normalement nourris ; de plus, aucun phénomène hémorragique n'a pu être décelé.

Conclusion.

La 7-hydroxy-flavone apparaît comme le composé le plus simple doué de propriétés « P ».

II. Activité physiologique en rapport avec les modifications de constitution chimique.

Nous venons de déterminer le composé chimiquement le plus simple possédant des propriétés P.

La question se pose alors de savoir s'il est possible d'augmenter ou de diminuer à volonté cette activité physiologique, par diverses modifications de la molécule : addition de diverses fonctions, radicaux, substitutions ou isomérisations.

Nous avons déjà établi que différentes séries chimiques sont douées de cette même action physiologique (catéchols, anthocyanidols, flavonols, flavones), et que les glucosides correspondants paraissent moins actifs (cf. l'étude sur la rutine et les citroflavonoïdes).

Nous avons donc été amené à entreprendre l'étude des *isoflavones* : la transposition flavone ⇆ isoflavone est, en effet, facile et couramment observée dans les règnes végétal et animal.

Il nous a donc paru logique de vérifier si les isoflavones correspondant aux flavones actives en conservaient les propriétés physiologiques. Puis nous avons entrepris l'étude des *dérivés dihydroxylés* : un deuxième hydroxyle augmente-t-il ou diminue-t-il les propriétés ? Le blocage de la position 2 des isoflavones par exemple par un carboxyle, supprime-t-il les propriétés physiologiques ou est-il sans influence ? La substitution de l'hydrogène des hydroxyles par un radical éthyl ou acétyl a-t-elle une importance déterminante ?

Nous ne rapporterons pas ici les études de tous les composés que nous avons effectuées, en particulier sur l'influence de l'addition d'hydroxyles sur le noyau phényl mais uniquement celles qui nous ont apparu comme étant d'importance fondamentale ; soit celles des composés suivants :

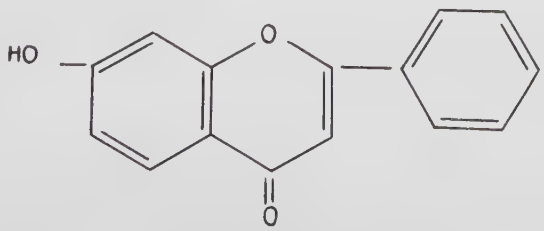
1° 7-hydroxy-isoflavone (synthétisé par Ch. MENTZER).

2° 5-7-dihydroxy-flavone (synthétisé par P. ROESLER).

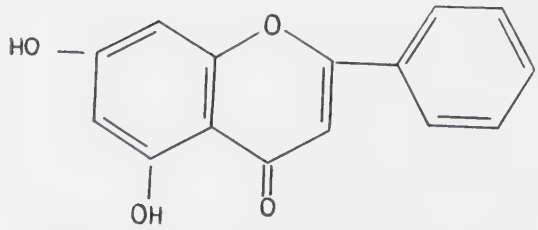
3° 7-éthoxy-isoflavone (synthétisé par JACOT-GUILLARMOD).

4° 5-7-dihydroxy-flavone diacétate de sodium (synthétisé par P. ROESLER).

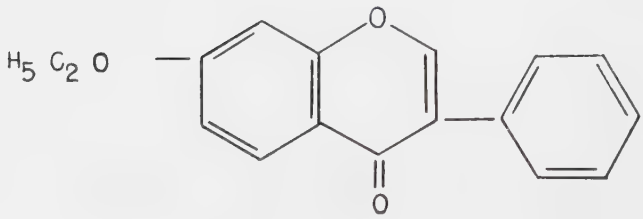
5° 5-7-dihydroxy-isoflavone-2-carboxylate de sodium (synthétisé par JACOT-GUILLARMOD).



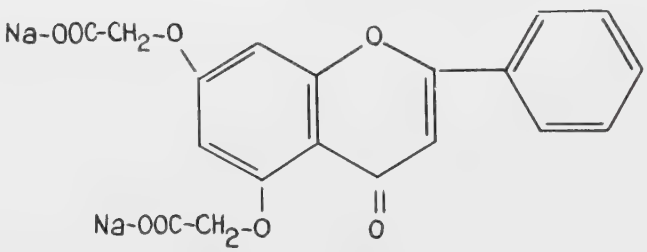
7 Hydroxy Flavone



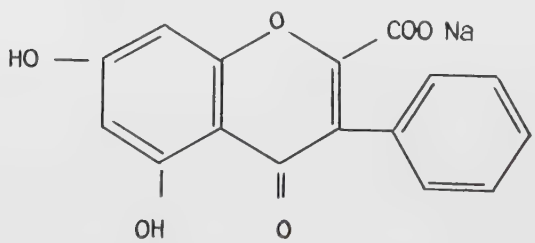
5-7 Dihydroxy Flavone



7 Ethoxy Isoflavone



Dihydroxy Flavone 5-7 Diacétate de Sodium



5-7 Dihydroxy Isoflavone 2 Carboxylate de Sodium

Dans ce groupe d'expérimentations, ces 5 composés ont été administrés par voie orale, à la dose de 1 mg/100 g/jour, sur des lots de 5 animaux.

1. *Variation de la résistance capillaire.*

Les résultats obtenus (cf. tableaux XXXIV à XXXVIII et courbes correspondantes) montrent qu'en ce qui concerne l'augmentation de la résistance capillaire, les isoflavones sont tout aussi actives que les flavones ; la présence d'un deuxième

OH en position 5 paraît augmenter légèrement l'activité ; l'éthoxylation des OH paraît diminuer légèrement cette même activité ; mais, le dérivé diacétate de sodium formé sur les mêmes OH en 5 et 7 (dérivé très soluble) augmente les propriétés ; enfin, le blocage de la position 2 des isoflavones par carboxylation, non seulement n'inhibe pas l'activité, mais au contraire l'augmente, le sel de sodium correspondant étant très soluble.

2. *Variation de poids des animaux.*

Dans chacun des lots de cette expérimentation, il n'y a eu qu'une perte de poids modérée des animaux (cf. tableaux XXXIX à XLIII et courbes correspondantes).

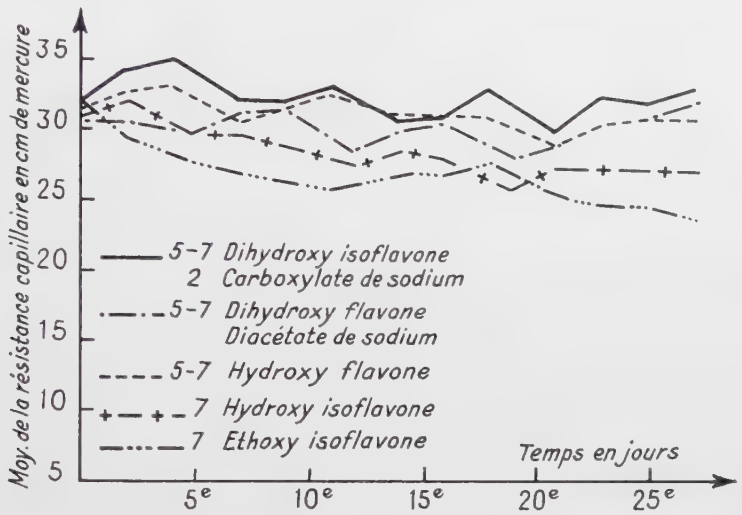


Fig. XXXIV, XXXV, XXXVI, XXXVII et XXXVIII. — R. C. des animaux traités par divers produits de synthèse.

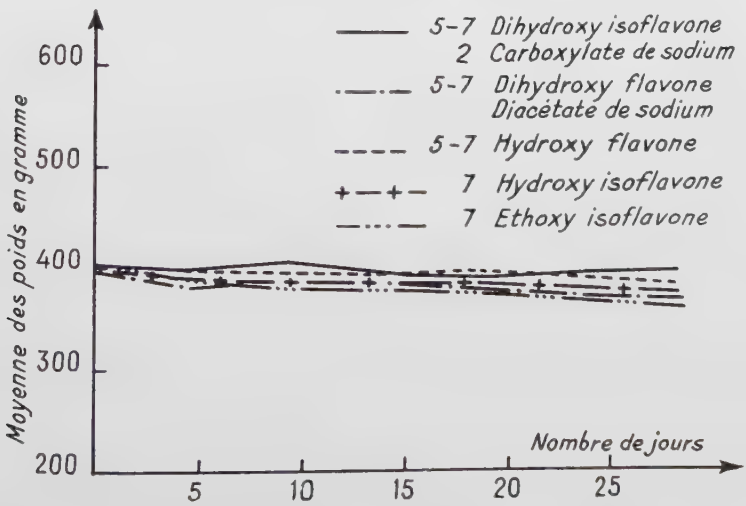


Fig. XXXIX, XL, XLI, XLII et XLIII. — Poids des animaux traités par divers produits de synthèse.

Le nombre d'animaux de chaque lot (5) ne permet pas de tirer de conclusions précises de l'action de chacun des composés étudiés sur la courbe pondérale ; il paraît cependant exister un certain parallélisme entre l'action sur la résistance capillaire et l'action eutrophique.

3. *Aspect et comportement des animaux.*

Le fait saillant est que dans aucun des lots étudiés, il n'y a eu de mort durant l'expérimentation. De plus, l'aspect et le comportement des animaux ont, d'une façon générale, été très satisfaisants, peut-être le poil était-il plus terne et moins lisse que chez les animaux témoins.

4. *Examens après sacrifice et autopsie.*

Il n'a été observé chez aucun des animaux quelque symptôme que ce soit de scorbut : pas d'hémorragie, aspect de fonctionnement normal de la thyroïde, cortex surrénal indiquant également un fonctionnement normal, ossification également normale.

Conclusion.

Ainsi se trouve confirmée l'extrême variété des composés doués de propriétés P.

Autour du squelette de la 7-hydroxy-flavone, nous pouvons grouper des composés appartenant aux séries des anthocyanidols, des catéchols, des flavanones, des flavonols (à un degré beaucoup plus modeste) et des isoflavones.

Le nombre d'OH libres ou substitués fixés sur la molécule de base ne peut modifier que qualitativement les propriétés P.

III. Activité « P » en fonction des conditions physiologiques.

Dans toutes les expérimentations précédentes, nous avons ajouté 1 mg/100 g/jour d'acide ascorbique au régime de base et nous avons constaté qu'à lui seul, ce composé est incapable de prévenir le scorbut des animaux.

Dès lors, la question se pose de savoir si les composés que nous avons étudiés ont encore une activité en l'absence d'acide ascorbique. Ce sera là le point le plus important de ce chapitre, dans lequel, en outre, nous nous efforcerons d'apporter aux données déjà acquises, les quelques précisions suivantes :

a) possibilité d'un traitement curatif du scorbut expérimental ;

b) intérêt des dérivés hydrosolubles ;

c) temps de latence d'action et durée d'action des composés étudiés.

a) Acide ascorbique et facteurs « P ».

Pour déterminer le rôle de l'acide ascorbique par rapport à celui des composés tudiés, nous avons donc soumis 4 lots de 3 cobayes au régime de base additionné

de 1 mg/100 g/jour : pour le 1er lot (F) de 7-hydroxy-flavone, pour le deuxième lot (I) de 5-7-dihydroxy-isoflavone-2-carboxylate de sodium, pour le troisième lot (C) de catéchine fraîche, et pour le quatrième lot (R) de rutoside.

Étant donné la similitude des résultats obtenus d'un lot à l'autre, nous nous sommes cru autorisé à les rapporter dans un même tableau et pour la résistance capillaire et pour la variation de poids (cf. tableaux XLIV et XLV et courbes correspondants).

1. *Variation de la résistance capillaire.*

L'addition des différents composés étudiés au régime de base dépourvu d'acide ascorbique n'a pas modifié la chute de résistance capillaire par rapport aux témoins carencés : celle-ci est en effet passée en 27 jours d'une moyenne de 31,25 cm de mercure à 9,28 cm de mercure.

2. *Variation de poids des animaux.*

L'addition des composés étudiés au régime de base dépourvu d'acide ascorbique n'a modifié en rien la chute de poids des animaux : la courbe est pratiquement identique à celle du lot témoin carencé en C et en P.

3. *Aspect et comportement des animaux.*

La mortalité dans cette expérimentation est très élevée : 5 animaux sur 12 sont morts avant la fin de l'expérimentation. L'aspect des cobayes dénotait un scorbut grave : poil hirsute, manque de vivacité, posture caractéristique dès le 18e jour pour certains animaux.

4. *Examen « post mortem ».*

a) *Des animaux morts en cours d'expérience* : le cobaye n° 2 est mort au 16e jour d'hémorragie méningée ; les cobayes nos 6 et 12 au 21e jour, le n° 6 d'hémorragie pulmonaire et le n° 12 de cachexie ; le cobaye n° 7 au 23e jour d'hémorragies multiples : intestinale, rénale et pulmonaire. Le cobaye n° 1 au 25e jour d'hémorragie mésentérique.

b) *Des animaux sacrifiés en fin d'expérimentation* : les cobayes nos 3, 5, 9 et 10 et 11, étaient en assez mauvais état et l'autopsie a révélé de nombreuses suffusions hémorragiques musculaires, hépatiques, digestives et pulmonaires ; les autres paraissaient avoir supporté relativement bien l'épreuve de carence.

Mais, chez tous les animaux, les caractères histologiques de scorbut étaient évidents tant au niveau des surrénales et de la thyroïde que des os et des articulations chondro-costales.

Les images étaient absolument identiques à celles des témoins carencés en C et en P, tant par leur nature que par l'intensité des particularités pathologiques caractéristiques.

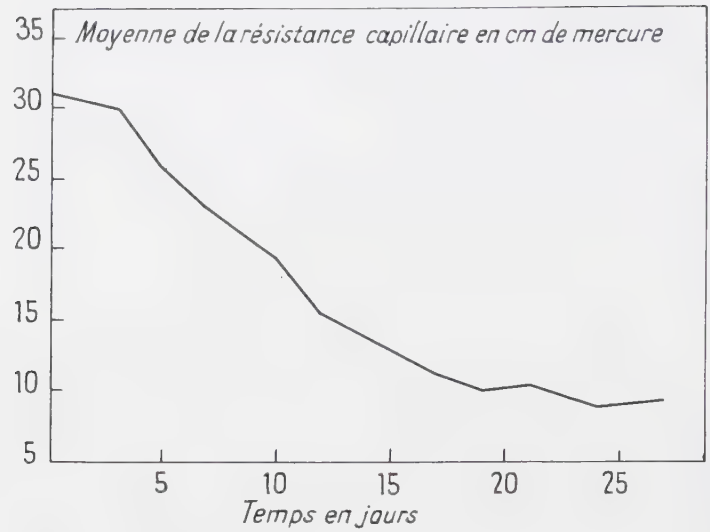


FIG. XLIV. — R. C. des animaux soumis au régime de base sans vitamine C, avec facteur P.

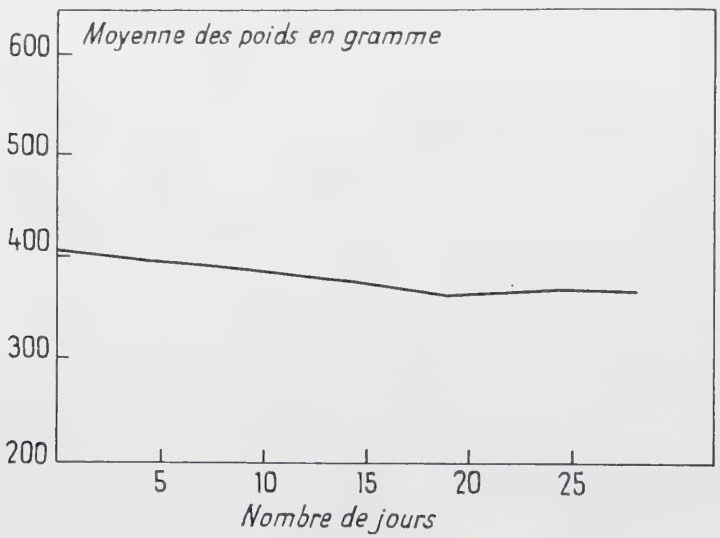


FIG. XLV. — Poids des animaux soumis au régime de base sans vitamine C, avec facteur P.

En conclusion, cette expérimentation montre qu'en l'absence d'acide ascorbique les composés que nous avons trouvés doués de propriétés P sont inactifs, ce qui est en accord avec les travaux de BENSATH et SZENT-GYORGYI (1937), de BOURNE (1943) et de PARROT et COTEREAU (1957).

Ainsi le deuxième facteur antiscorbutique nous apparaît comme nécessaire mais non suffisant à la prévention du scorbut. Cette maladie est donc due à une carence double C et P.

b) Traitement curatif du scorbut expérimental. Intérêt des dérivés hydrosolubles.

Afin de ne pas alourdir inutilement cet exposé, nous avons groupé dans un même chapitre les résultats de ces deux expérimentations qui peuvent facilement être associées (cf. tableaux XLVI et XLIX et courbes correspondantes).

Nous avons soumis des cobayes au régime de base additionné de 1 mg/100 g/jour d'acide ascorbique et avons groupé par lots de 5 animaux ceux dont la résistance capillaire avait atteint et se maintenait à 10 cm de mercure, ce qui se produit en général à partir du 15e jour. Les animaux sont alors traités durant 20 jours. Le 21e jour, ils sont sacrifiés et autopsiés selon le même protocole que dans les expérimentations précédentes.

Le traitement consiste à injecter par voie intrapéritonéale tous les deux jours 1 mg/100 g dans une première expérimentation de 5-7-dihydroxy-flavone diacétate de sodium en solution aqueuse à 0,1 p. 100 et dans une deuxième expérimentation de 5-7-dihydroxy-isoflavone-2-carboxylate de sodium en solution aqueuse à 0,1 p. 100.

Dans ces solutions, 1 ml correspond donc à 1 mg de composé.

1. *Variation de la résistance capillaire.*

Il apparaît que ces deux composés hydrosolubles ont des actions pratiquement identiques sur la résistance capillaire du Cobaye carencé : non seulement, l'un et l'autre ramènent celle-ci à la normale, mais les valeurs obtenues sont plus élevées chez les animaux normalement nourris ; cette augmentation de la résistance capillaire se produit rapidement, plus d'ailleurs avec l'isoflavone qu'avec la flavone.

Nous pensons pouvoir émettre l'hypothèse que l'organisme doit d'abord hydrolyser le dérivé diacétate de sodium, ce qui expliquerait cette légère « action retard ».

2. *Variation de poids des animaux.*

Il apparaît assez paradoxal que le traitement par voie intrapéritonéale n'amène pas une croissance de poids parallèle à l'augmentation de la résistance capillaire ; il n'y a que maintien ou légère baisse.

Peut-être est-ce dû au traumatisme créé par l'injection ou à la difficulté de ramener les animaux à un état normal après deux semaines de carence.

3. *Aspect et comportement des animaux.*

Dans ces deux expérimentations, malgré la résistance capillaire très basse au départ, et souvent l'état précaire des animaux, aucun n'a succombé.

Quant à l'aspect général et à leur comportement, nous n'avons pu constater de modification bien sensible, si ce n'est un regain de vivacité.

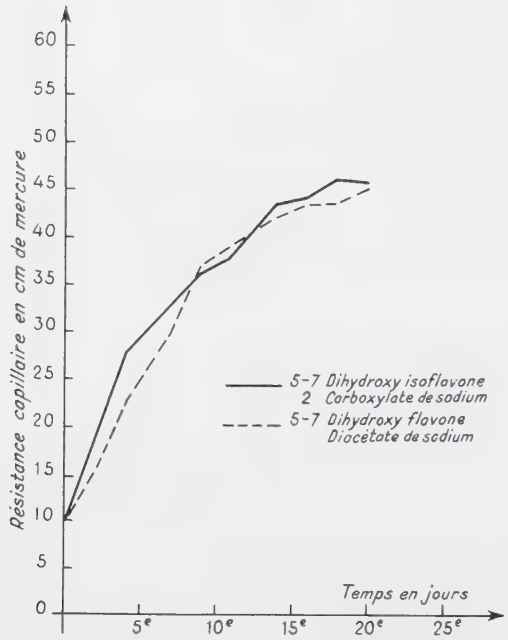


FIG. XLVI et XLVII. — R. C. Traitement curatif avec deux composés de synthèse.

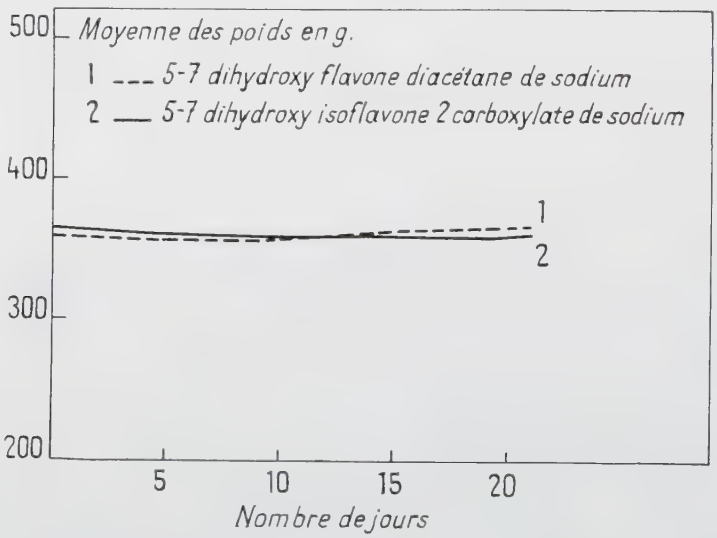


FIG. XLVIII et XLIX. — Poids. Traitement curatif avec deux composés de synthèse.

4. *Examens après sacrifice au 21e jour.*

Ce qui frappe dans l'étude histologique de tous les animaux de ces deux expérimentations, c'est l'aspect normal de la contexture des surrénales, les images d'activité normale de la thyroïde et surtout le retour à l'ossification normale des os ayant subi manifestement auparavant les perturbations caractéristiques du scorbut ; de plus, certains (lot I, nos 2 et 3 ; lot II, no 5) présentaient des cicatrices de petites hémorragies pulmonaires.

Conclusion.

Il est possible de guérir le scorbut expérimental par l'addition de certaines flavones ou d'isoflavones chez des animaux soumis au régime de base + acide ascorbique.

Les composés hydrosolubles injectés par voie intrapéritonéale sont remarquables tant par la rapidité que par l'intensité de leur action.

c) Temps de latence et durée d'action des composés actifs sur la résistance capillaire.

Cette expérimentation a été réalisée sur un cobaye dont la résistance capillaire s'était effondrée à 15 cm de mercure, après 13 jours de régime de base + acide ascorbique. Cet animal a été soumis à des injections intrapéritonéales d'une solution de 5-7-dihydroxy-isoflavone-2-carboxylate de sodium à raison de 1 mg/100 g. Ces injections ont été espacées de telle façon que l'on puisse se rendre compte de l'effet sur la résistance capillaire d'injections répétées, de la durée d'action du traitement et de son intensité.

Nous avons reporté dans un même tableau (cf. tableau L) le protocole et les résultats de cette expérimentation. La courbe construite avec ces résultats montre que des injections répétées durant 4 jours font passer d'un jour sur l'autre la résistance capillaire de 15 cm de mercure, à 30, 40 et 55 cm de mercure ce qui est extrêmement élevé (cf. courbe).

Lorsque l'on arrête l'administration, la résistance capillaire redescend : au bout de 5 jours, elle est toutefois encore dans des limites normales, puis en 3 jours, elle s'effondre à 7,5 cm de mercure ; mais, il suffit d'une seule injection pour qu'elle reprenne le lendemain une valeur normale (30 cm de mercure), et elle continue à croître durant 4 jours, jusqu'à 40 cm de mercure, puis elle redécroît ensuite lentement (trois jours après elle est encore à 25 cm de mercure).

Cette expérimentation doit être comparée aux récents travaux de Parrot et Canu (1964) dont nous avons parlé au début de ce travail (cf. chapitre sur les acquisitions récentes).

TABLEAU L. — *Temps de latence et durée d'action sur la résistance capillaire de la 5-7 dihydroxy-isoflavone 2 carboxylate de sodium.*

Jours	Injections	Résistance capillaire en cm de mercure
0	+	15
1	+	15
2	+	30
3	+	40
4	—	55
5	—	05
6	—	47,5
7	—	—
8	—	—
9	—	37,5
10	—	—
11	—	10
12	+	7,5
13	—	30
14	—	—
15	—	—
16	—	—
17	-	40
18	—	—
19	—	—
20	—	25

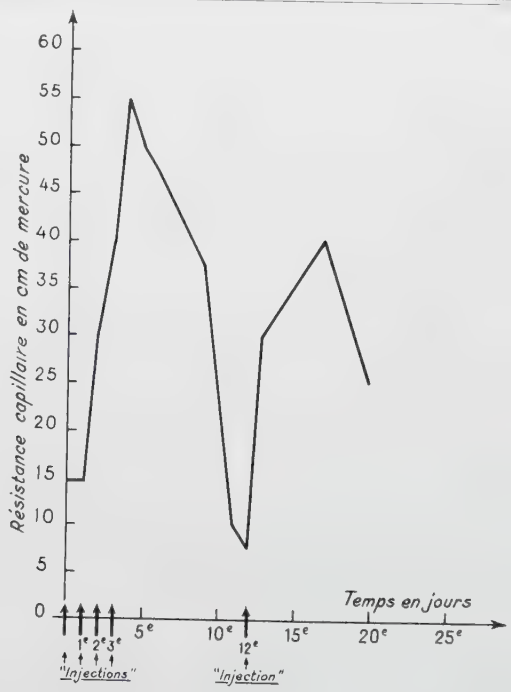


FIG. L. — R. C. Injections de 5-7 dihydroxy-isoflavone 2 carboxylate de sodium.

CHAPITRE II

RECHERCHE DU MODE D'ACTION DES COMPOSÉS ÉTUDIÉS

En anticipant sur les résultats que nous rapporterons plus loin, il nous est apparu que de nombreux composés désignés généralement sous le terme de « flavonoïdes » ou « bioflavonoïdes » peuvent être assimilés à des « profacteurs P » transformables en « facteur P » dans l'organisme. Ce facteur P (ou C_2) sans action en l'absence d'acide ascorbique, doit être considéré comme deuxième facteur antiscorbutique, car de son côté l'acide ascorbique (premier facteur antiscorbutique ou vitamine C) ne peut prévenir ou guérir le scorbut en son absence.

Le scorbut se présente donc comme une avitaminose C + P.

Les arguments expérimentaux rassemblés par PARROT (COTEREAU et coll., 1948 ; PARROT et COTEREAU, 1957) : diminution de l'excrétion urinaire, rétention dans les organes, protection contre l'oxydation, augmentation de l'activité de l'acide ascorbique par les facteurs P, nous ont donné à admettre avec cet auteur que le facteur P devait être considéré comme un *facteur d'économie d'acide ascorbique*, conception d'ailleurs confirmée par LECOQ et coll. (1948).

Nous avons donc entrepris l'étude de ce mécanisme d'économie *in vivo*, et avons tout d'abord cherché à le reproduire *in vitro*.

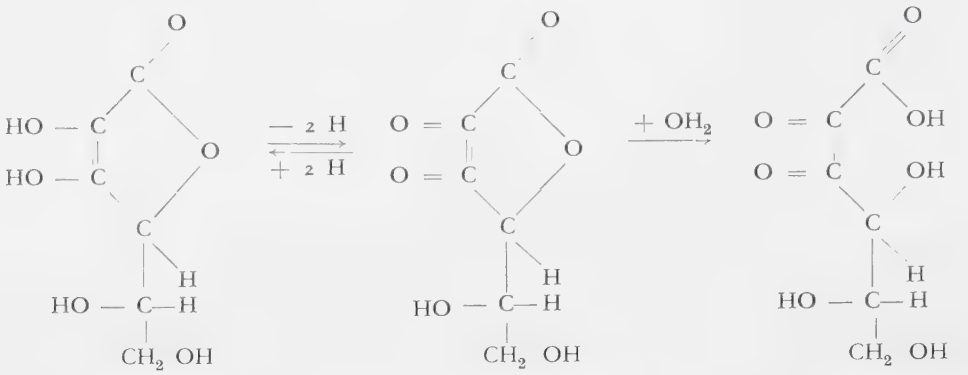
A. — Mécanisme d'économie de l'acide ascorbique.

In vitro comme *in vivo*, le premier terme de la dégradation de l'acide L-ascorbique est son oxydation en acide déhydroascorbique. Cette oxydation est réversible.

Mais l'acide déhydroascorbique est instable et par rupture hydrolytique de son noyau lactonique, forme de l'acide 2-3-dicéto-1-gulonique, soit directement, soit par double énolisation. Quel que soit ce mécanisme, la réaction est irréversible et la dégradation se poursuit vers les termes ultimes : acides oxalique et thréonique.

Ces réactions ont fait l'objet d'une excellente étude récente de NOFRE et coll.

(1960). Ces auteurs ont établi qu'*in vitro*, la demi-vie de l'acide déhydroascorbique à *p*H 7,2 et à 37° C est de 35 mn.



acide ascorbique — acide déhydroascorbique — acide dicétogulonique

1. Réaction de Borsook.

D'autre part, Borsook et coll. (1937) ont établi que l'acide déhydroascorbique est réduit en acide ascorbique par le glutathion.

L'économie de l'acide ascorbique va donc dépendre quantitativement, entre autres facteurs que nous déterminerons au cours de cet exposé, de sa vitesse de régénération à partir de l'acide déhydroascorbique.

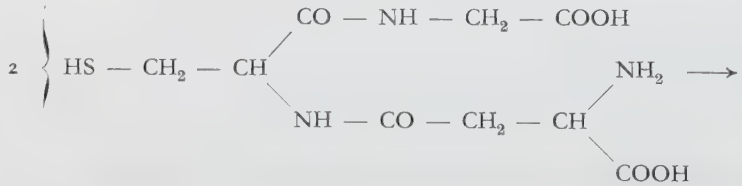
Il convient d'ailleurs de préciser que, par réduction de l'acide déhydroascorbique, c'est bien de l'acide ascorbique qui est obtenu, ainsi que les diverses techniques d'identification permettent de le déterminer.

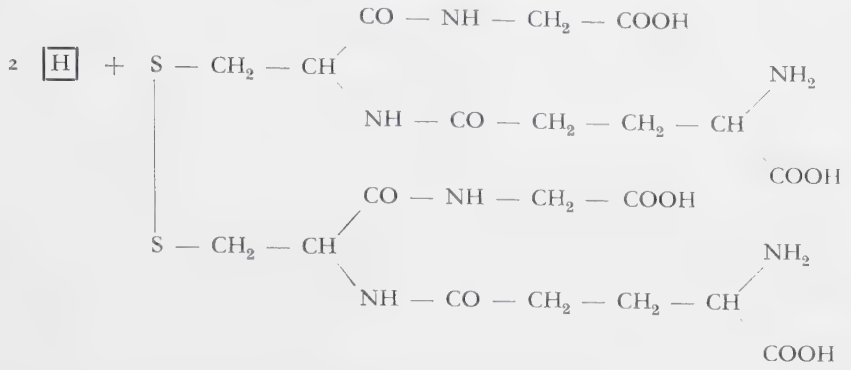
2. Étude expérimentale de la réaction de Borsook.

Parrot et Dambrine (1956) ont étudié les différents facteurs susceptibles de modifier la cinétique de cette réaction. Nous nous sommes, quant à nous, placé dans des conditions bien définies, les plus favorables à cette étude.

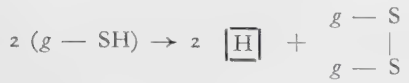
a) *Réaction chimique.*

Le glutathion réduit ou γ-glutamyl-cystéinyl-glycine s'oxyde en libérant deux atomes d'hydrogène suivant la réaction :

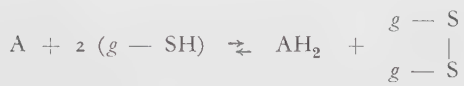




Ce que l'on peut écrire de façon schématique :



La réaction de Borsook peut donc être ainsi schématisée (en désignant l'acide ascorbique par AH_2 et l'acide déhydroascorbique par A).



b) *Principe.*

Dans un tube à essais maintenu à température constante nous avons mis en présence en milieu tamponné à *p*H 6,8 :

2×10^{-5} mol. g d'acide déhydroascorbique,
et 4×10^{-5} mol. g de glutathion réduit.

et nous avons titré à différents temps au dichlorophénol-indophénol en milieu acide sur une partie aliquote suivant la technique de Tilmans, l'acide ascorbique régénéré.

c) *Solutions utilisées.*

1° Comme milieu tampon nous avons pris une solution de Tyrode concentrée 10 fois pour dilution ultérieure (ceci en vue de l'utilisation de cette technique avec les extraits d'organes).

2° La solution d'acide déhydroascorbique est telle que 9 ml de cette solution correspondent à 2×10^{-5} mol. g d'acide déhydroascorbique.

Cette solution est préparée sous barbotage d'azote, deux heures avant l'expérimentation.

3° La solution de dichlorophénol-indophénol est titrée par une solution d'acide ascorbique de titre rigoureux.

Le tableau suivant donne la composition de ces solutions.

Dichlorophénol indophénol : 50 mg pour 200 ml d'eau distillée.

Acide sulfurique à 2 % dans l'eau distillée.

Acide dérivé métaphosphorique : 15 mg pour 100 ml dans l'eau distillée.

Acide ascorbique : 25 mg pour 100 ml dans l'eau distillée (cette solution doit être de titre rigoureux).

Tampon de coupin

chlorure de sodium	8 g
chlorure de potassium	0,2 g
chlorure de calcium	0,1 g
phosphate disodique ($12\ OH_2$)	1,05 g
bicarbonate de sodium	1 g
glucose	1 g
eau distillée q.s.p.	100 ml

(A préparer extemporanément)

Pour cette expérimentation, on pèsera le plus exactement possible 13 mg de poudre.

1) Premier temps.

1° La solution de dichlorophénol-indophénol est titrée à la burette de Mohr par la solution d'acide ascorbique : dans une capsule de porcelaine, l'on mesure 2 ml d'acide sulfurique à 2 p. 100 et très exactement 0,5 ml de la solution d'acide ascorbique.

La solution de dichlorophénol-indophénol est versée à la burette ; le terme de la réaction est atteint lorsque la solution bleue versée au lieu de se décolorer donne une coloration rose persistant au moins 15 s.

2° Dans un thermostat à 20° environ, l'on place un tube à essais dans lequel on met le glutathion et le Tampon de coupin (1 ml). On verse très exactement 1 ml de la solution d'acide métaphosphorique et l'on déclenche aussitôt le chronomètre.

3° Des prélèvements de 0,5 ml sont effectués au bout par exemple de 1, 12, 20, 30 min... et l'on verse dans ces fractions la quantité d'acide ascorbique regénérée par le dichlorophénol-indophénol en présence d'acide sulfurique.

Résultats obtenus.

Les résultats obtenus lors d'une de nos expérimentations, ainsi que la courbe expérimentale, sont donnés dans le tableau II et la courbe correspondante.

0,5 ml d'acide ascorbique ont nécessité 2 ml de solution de dichlorophénol-indophénol, 1 ml de dichlorophénol-indophénol correspond donc à 25 g d'acide ascorbique.

Température 25,5°C : pH 6,8

Le résultat de 137 µg est le maximum obtenu : ce qui montre que la réaction n'est pas totale, en effet, si la totalité de l'acide ascorbique avait été régénérée, l'on aurait trouvé 174 µg.

e) *Influence de la quantité de glutathion.*

Nous avons repris cette même expérimentation, mais en doublant la quantité de glutathion.

Les résultats obtenus sont donnés par le tableau LII et la courbe correspondante.

Cette expérimentation nous a montré que le rendement de la réaction a été augmenté lorsque l'on a doublé la quantité de glutathion.

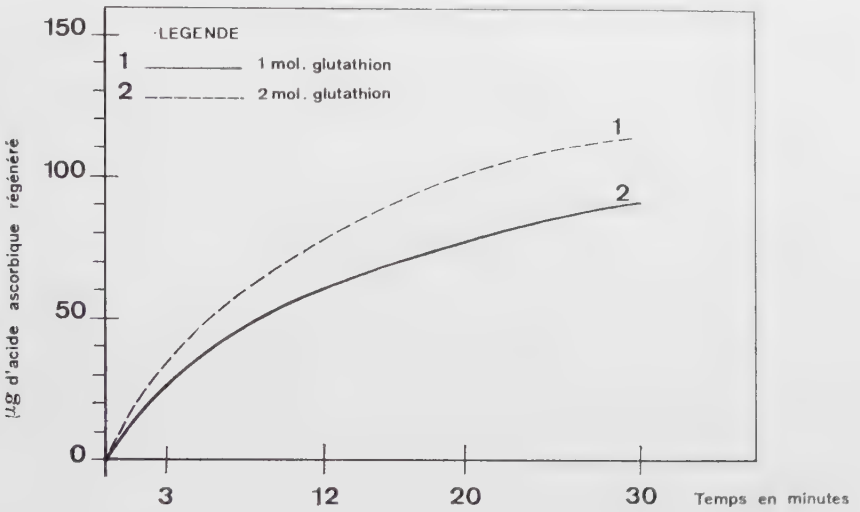


FIG. LI et LII. — Réaction de BORSOOK avec 1 mol. et 2 mol. de glutathion.

3. ÉTUDE CINÉTIQUE.

Nous avons vu que la réaction de BORSOOK peut ainsi être schématisée :

$$A + 2\,g - SH \rightleftarrows AH_2 + g - S - S - g \qquad (1)$$

Si nous appliquons la loi d'action de masse à cette réaction, les concentrations à l'équilibre des composés en jeu sont reliées par la relation :

$$\frac{(A\ H_2)\ \ (g - S - S - g)}{(A)\ \ \ (g - SH)^2} = K$$

Soit x la proportion moléculaire d'acide déhydroascorbique ayant réagi à l'équilibre, nous avons :

a) pour un mélange initial aux proportions stœchiométriques :

$$[illegible]$$

$$[illegible]$$

b) pour une quantité double de glutathion réduit au départ :

$$[illegible]$$

$$[illegible]$$

Mais, en réalité, et c'est ainsi que s'explique l'écart considérable sur les valeurs de K, le système n'est pas en équilibre chimique du fait de la transformation irréversible de l'acide déhydroascorbique en acide dicétogulonique par rupture hydrolytique [illegible]; la représentation plus complète de la réaction [illegible] schématisée :

$$[illegible]$$

Le pseudo-équilibre constaté sur les courbes expérimentales ne correspond en réalité qu'à un équilibre cinétique, où la concentration de l'acide ascorbique serait constante, sa vitesse de formation dans (1) étant égale à sa vitesse de destruction dans (2).

L'équilibre thermodynamique n'est pas atteint et l'on n'est donc pas autorisé à calculer une constante d'équilibre.

TABLEAU XL. — Réduction de l'acide déhydroascorbique par le glutathion (Dosages iodométriques).

Durée	[illegible]	[illegible]
[illegible] minutes	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]
[illegible] heures	[illegible]	[illegible]
[illegible]	[illegible]	[illegible]

TABLEAU LII. — *Réduction de l'acide déhydroascorbique par le glutathion (1 molécule d'acide déhydroascorbique pour 2 molécules de glutathion).*

Temps	ml de dichlorophénol indophénol par 0,5 ml de solution	µg d'acide ascorbique régénéré par 0,5 ml de solution
3 minutes	1,25	31,25
12 —	3,05	76,25
20 —	3,90	97,50
30 —	4,45	111,25
150 —	5,90	147,50
24 heures	6,20	155
48 —	6,55	163,75

B. — Influence des composés classés dans le groupe des « facteurs P ».

Cherchant à élucider le mécanisme d'économie de l'acide ascorbique par les composés que les expériences de carence nous avaient amené à considérer comme des facteurs P, nous avons cherché à savoir si ces composés étaient capables de catalyser la réaction de BORSOOK.

Cette catalyse pouvait *a priori* soit augmenter le rendement en acide ascorbique soit accélérer la vitesse de réaction.

Nous ne rapporterons pas ici les résultats obtenus avec la totalité des composés que nous avons essayés ; mais seulement avec des composés représentatifs des différents types de résultats.

1. ÉTUDE EXPÉRIMENTALE.

a) *Composés essayés.*

1° La 5-7-dihydroxyflavone, composé de synthèse que nous avons trouvé doué de propriétés P.

2° La catéchine fraîche et la catéchine polymérisée, représentant des composés naturels dont le monomère possède une activité P et le polymère une activité anti-P, c'est-à-dire scorbutigène.

3° La 7-éthoxyisoflavone, composé de synthèse douée d'activité P bien que l'hydrogène de l'oxydryle soit remplacé par un radical éthyl.

b) *Conditions expérimentales.*

Ce sont celles qui ont été définies au début de ce chapitre, les différents composés étudiés étant ajoutés en quantité équimoléculaire, c'est-à-dire 12,60 mg

pour la catéchine monomère ou polymère, 0,40 mg pour le 5-7-dihydroxyflavone, 10,40 mg pour la 7-éthoxyisoflavone.

Ils sont donnés respectivement par les tableaux et les courbes LIII et LIV. Nous n'avons pas rapporté les résultats obtenus avec la [illegible], ceux-ci étant exactement superposables à ceux du témoin (acide déhydroascorbique + glutathion).

Nous pouvons constater que la 5-7-dihydroxyflavone et la catéchine monomère augmentent la vitesse de réaction de façon sensible, tandis que la catéchine polymérisée diminue la vitesse de réaction. Quant au rendement, il ne paraît pas subir de modification.

d) *Discussion et conclusions.*

Les résultats obtenus avec la 5-7-dihydroxyflavone et la catéchine monomère sont en plein accord avec ceux obtenus dans les expériences de carence : c'est-à-dire qu'il y a parallélisme entre l'activité antiscorbutique (en présence d'acide ascorbique) et l'action catalytique sur la réaction de Borsook. A l'inverse, la catéchine polymérisée qui s'est montrée scorbutigène diminue la vitesse de la réaction de Borsook. Mais la 7-éthoxyisoflavone qui s'est montrée douée d'activité P dans nos expériences de carence est sans action sur la réaction de Borsook (tout comme les composés ne possédant ni activité P ni activité anti-P, tels que l'esculétol).

Il nous paraît logique d'expliquer cette dissociation par le fait que la 7-éthoxyisoflavone est complètement insoluble dans l'eau et d'autre part qu'elle ne possède pas d'oxydryle libre, alors que l'organisme est capable d'hydrolyser le composé et de le transformer en 7-hydroxyisoflavone active.

Tableau LIII. — *Réduction de l'acide déhydroascorbique par le glutathion en présence de 5-7 dihydroxyflavone.*

Temps	ml de dichlorophénol indophénol par 0,5 ml de solution	µg d'acide ascorbique régénéré par 0,5 ml de solution
3 minutes	1,9	47,5
12 —	3,3	82,5
20 —	3,9	97,5
30 —	4,2	105
150 —	4,4	110
24 heures	5,1	127,5
48 —	5,5	137

Donc, mis à part ce type de composés, l'on peut considérer qu'il y a parallélisme entre l'activité P *in vivo* et l'activité catalytique *in vitro* de réduction de l'acide déhydroascorbique en acide ascorbique par le glutathion.

L'accélération de la vitesse de réaction dans le mécanisme d'économie de l'acide ascorbique prend tout son intérêt lorsque l'on considère le phénomène de disparition irréversible à partir du moment où l'acide déhydroascorbique se transforme en acide dicétogulonique.

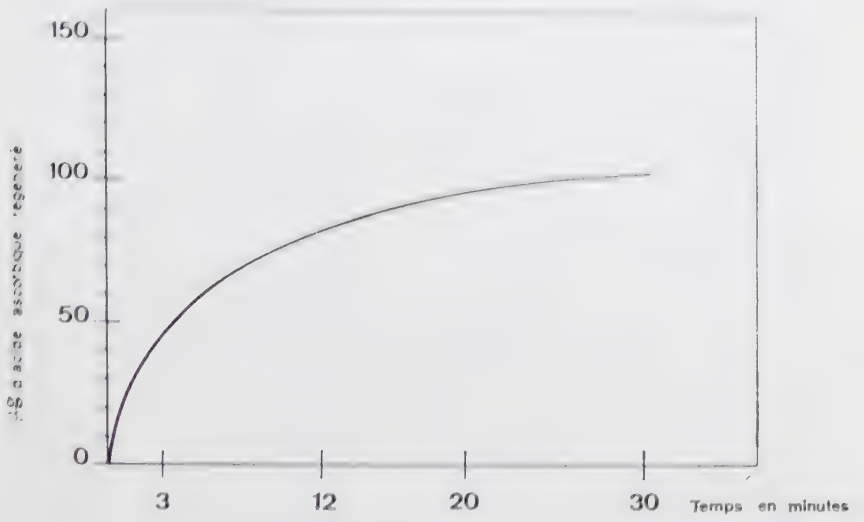


FIG. LIII. — Réaction de BORSOOK avec la 5-7 dihydroxy-flavone.

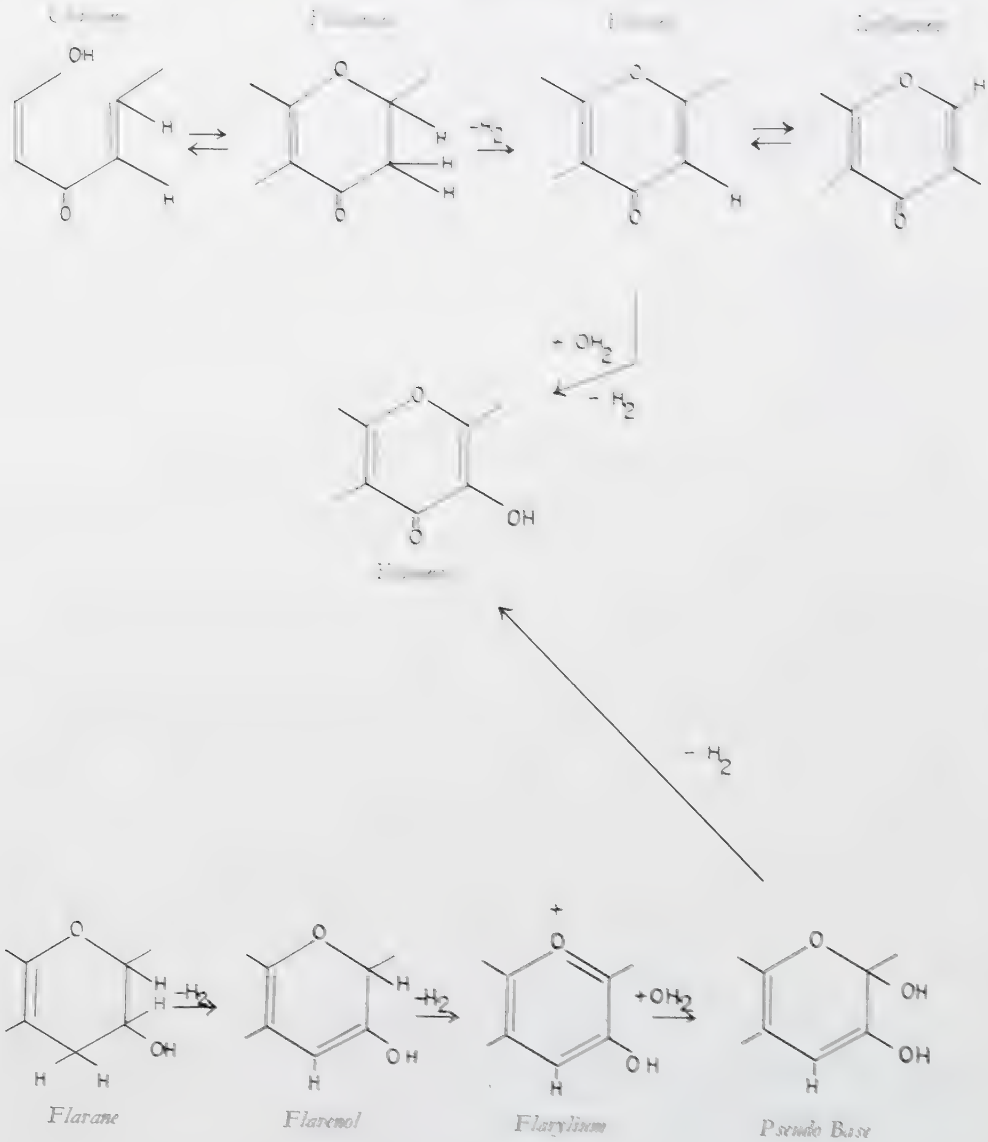
2. NATURE CHIMIQUE DE LA RÉACTION.

a) *Propriétés réductrices des flavonoïdes.*

Les composés que nous avons trouvés doués de propriétés P appartiennent à différents groupes chimiques dont les propriétés réductrices sont bien connues (SESHADRI, 1948), et dont la filiation peut se résumer dans le tableau ci-après que nous empruntons à KARRER et KLEIN (tableau G).

Ce schéma montre la possibilité des isomérisations : chalcone ⇄ flavanone et flavone ⇄ isoflavone, ainsi que la position terminale des flavonols qui est à rapprocher de leur faible action physiologique (LEA et SWOBODA, 1956).

Les flavonols ne sont d'ailleurs pas les derniers termes de l'oxydation catabolique de ces composés (cf. chapitre du métabolisme des flavonoïdes). Il convient toutefois de remarquer que l'action réductrice des flavones, si elle peut ralentir l'oxydation de l'acide ascorbique (MASQUELIER, 1951 ; GÉRO, 1955) ne s'exerce pas directement.



b) *Niveau d'action du facteur P.*

Il importait en premier lieu de mettre en évidence le comportement de chacun des composés en présence au cours de la réaction de Borsook.

C'est pourquoi nous avons procédé à des études chromatographiques de cette réaction. C'est ainsi qu'avec le 5-7-dihydroxyisoflavone-2-carboxylate de sodium (fig. 8) nous avons pu constater qu'au fur et à mesure que l'acide déhydro

ascorbique était réduit en acide ascorbique, la 5-7 dihydroxy-isoflavone 2 carboxylate de sodium était oxydée, tandis que le glutathion réduit tendait vers un équilibre constitué par un mélange glutathion réduit glutathion oxydé.

Le flavonoïde en s'oxydant a donc fourni de l'hydrogène au glutathion oxydé]; mais le flavonoïde a subi, par là même, une oxydation, si bien qu'à l'état final le système glutathion réduit – glutathion oxydé n'a pas subi de modification et

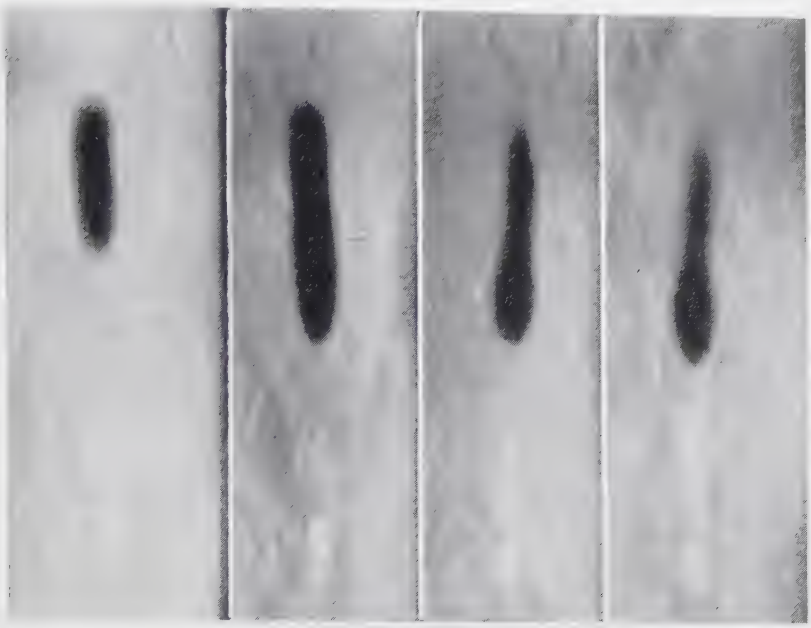


FIG. 8. — Réaction de BORSOOK (chromatogrammes-benzidine). — Conditions expérimentales décrites au chapitre tentatives d'isolement du facteur P à partir du tissu hépatique de Cobaye.

Cette série de chromatogrammes effectués à des temps différents illustre le rôle du flavonoïde (ici la 5-7 dihydroxy-isoflavone 2 carboxylate de sodium) dans la réaction de BORSOOK.

Le chromatogramme n° 1, la tache foncée caractéristique de la 5-7 dihydroxy-iso-flavone 2 carboxylate de sodium ; en-dessous celle très claire de l'acide déshydroascorbique, enfin, celle en flamme de bougie du glutathion.

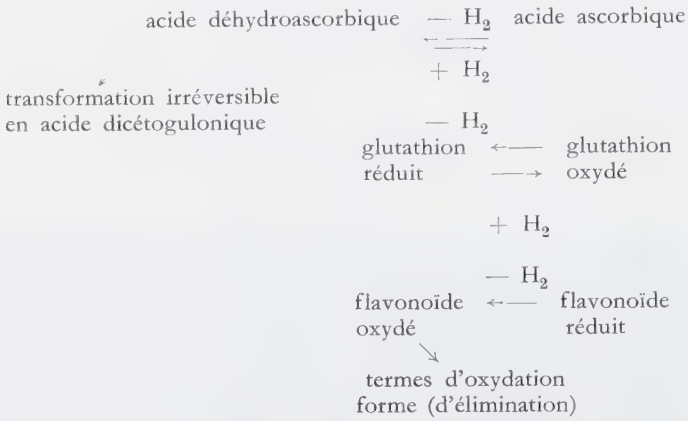
Dans les chromatogrammes 2 et 3, on constate la migration de la tache de la 5-7 dihydroxy-isoflavone 2 carboxylate de sodium révélant ainsi son oxydation ; la transformation de l'acide déhydroascorbique en acide ascorbique (allongement de la tache de l'acide déhydroascorbique vers le bas), tandis que la tache inférieure est constituée d'un mélange de glutathion oxydé et de glutathion réduit.

Le chromatogramme n° 4 a été réalisé en fin de réaction, c'est-à-dire, à la phase terminale.

est identique à ce qu'il serait en l'absence de flavonoïde. Il en est donc de même de la quantité d'acide ascorbique régénéré.

Seule a été modifiée dans le sens d'une accélération la vitesse de réduction de l'acide déhydroascorbique en acide ascorbique, étant donné la transformation irréversible de l'acide déhydroascorbique en acide dicétogulonique vers les termes ultimes : acides oxalique et thréonique.

Nous pouvons donc schématiser cette réaction de la façon suivante :



Dans l'organisme où le flavonoïde réduit est remplacé par de nouveaux apports, l'action de masse est déplacée dans le sens d'un apport constant d'hydrogène, c'est-à-dire dans le sens d'une augmentation du rendement en acide ascorbique. La chaîne classique est alors réalisée :

1° donateur d'hydrogène : flavonoïde réduit ;

2° transporteurs d'hydrogène : glutathion ;

3° récepteur d'hydrogène : acide déhydroascorbique.

L'on comprend dès lors que par ce mécanisme de régénération (économie) les besoins en acide ascorbique soient considérablement réduits.

TABLEAU LIV. — *Réduction de l'acide déhydroascorbique par le glutathion en présence de catéchine (monomère et polymère).*

Conditions expérimentales :

1 ml de solution de dichlorophénol indophénol correspond à 25 µg d'acide ascorbique.
Catéchine ajoutée : 6,3 mg
Température 25,5°C *p*H 6,8 .

Temps	*Témoin* (glutathion seul)		*Catéchine* (monomère)		*Catéchine* polymérisée	
	ml de dichlorophénol indophénol 10,5 ml de solution	µg d'acide ascorbique régénéré 10,5 ml de solution	ml de dichlorophénol indophénol 10,5 ml de solution	µg d'acide ascorbique régénéré 10,5 ml de solution	ml de dichlorophénol indophénol 10,5 ml de solution	µg d'acide ascorbique régénéré 10,5 ml de solution
3 minutes	1	25	1,8	45	0,35	8,75
12 —	2,3	57,5	3,2	80	1	25
20 —	3	75	3,8	95	1,3	32,5
30 —	3,5	87,5	4,15	103,75	1,5	37,5
48 heures	5,5	137	5,5	137	1,9	47,5

TABLEAU LV. — *Réduction de l'acide déhydroascorbique par le glutathion en présence de broyats de foie de cobaye diversement nourris.*

Conditions expérimentales :

1 ml de suspension de broyats de foie dans le TYRODE décuple.
Température 22,5°.

Temps	µg d'acide ascorbique régénéré /0,5 ml de solution				
	Témoin (glutathion seul)	*N* (foie d'animal normalement nourri)	*C* (foie d'animal au régime de base + acide ascorbique)	*Cat* (foie d'animal au régime de base + acide ascorbique + catéchine monomère)	*Pol* (foie d'animal au régime de base + acide ascorbique + polymères de catéchine)
3 minutes	19	34	19	33	12,5
12 —	51,5	68	51,5	66,5	32,5
20 —	70	82	70	80	42
30 —	84	91,5	84	89,5	47,5

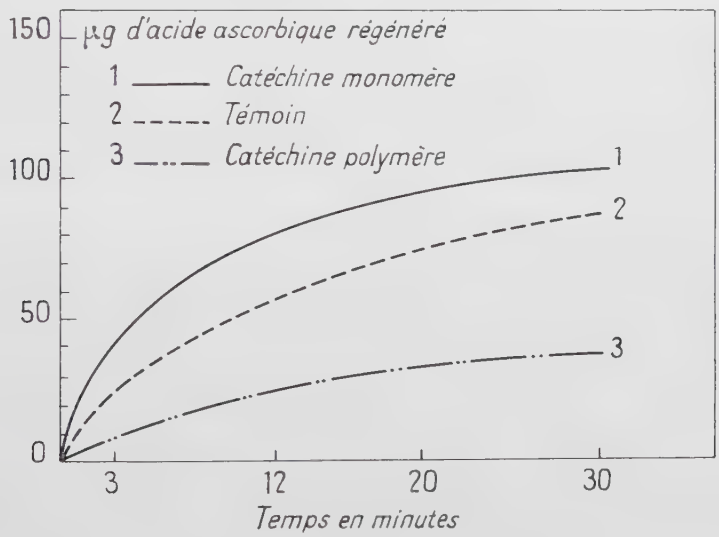


FIG. LIV. — Réaction de BORSOOK en présence de catéchine polymérisée.

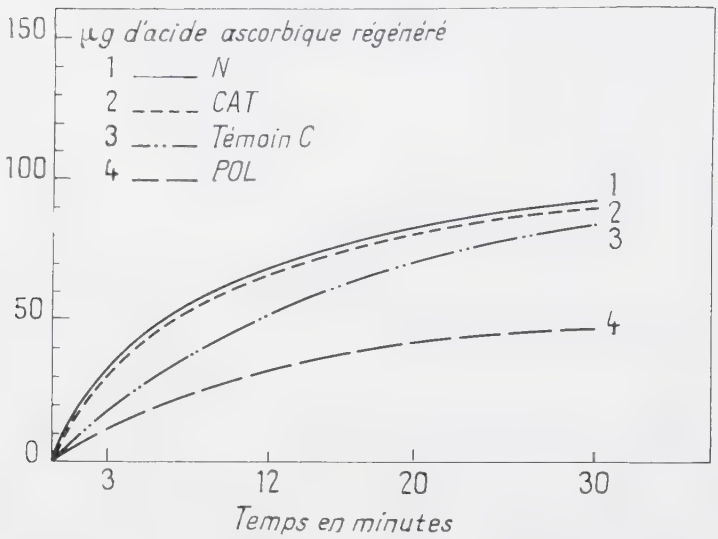


FIG. LV. — Réaction de BORSOOK en présence de broyats de foie de cobayes soumis à différents régimes.

C. — Influence du tissu hépatique et des extraits de foie de Cobaye.

1. MODE OPÉRATOIRE.

Tissu hépatique (PARROT et GAZAVE, 1951 ; PARROT, GAZAVE et COTEREAU, 1953).

Le foie de Cobaye est prélevé aussitôt après sacrifice de l'animal, il est nettoyé et débarrassé des vaisseaux puis broyé très finement. Le broyat est ensuite trituré dans du liquide de TYRODE décuple à raison de 3 g d'organe pour 10 ml.

Extrait de foie (PARROT, GAZAVE et COTEREAU, 1953).

Le foie prélevé aussitôt après sacrifice de l'animal est broyé en présence d'un sel neutre anhydre (tels que le sulfate disodique ou le phosphate disodique) jusqu'à obtention d'un produit pulvérulent : il faut en pratique trois parties de sel pour une partie de broyat. La masse obtenue est soumise à un épuisement en continu par un solvant tel que l'éther ou l'alcool dans un appareil de Soxhlet durant 8 heures.

Le solvant est évaporé sous vide et repris par 10 ml de TYRODE décuple. La correspondance des extraits utilisés a été de 3 g de foie pour 10 ml de TYRODE décuple.

Les sels utilisés ont été le sulfate neutre de sodium : SO_4Na_2 anhydre et le phosphate disodique $PO_4H\ Na_2$ anhydre.

Les solvants employés ont été : l'alcool méthylique, le benzène, le chloroforme, l'acétone, l'alcool éthylique et l'éther éthylique.

Animaux sur lesquels ont été prélevés les foies.

1° Animaux normalement nourris (désignés par N).

2° Animaux recevant le régime de base + acide ascorbique (C).

3° Animaux recevant le régime de base + acide ascorbique additionné de l'un des composés suivants par voie orale à la dose de 1 mg/100 g/jour : la 5-7-dihydroxyflavone (F), la 5-7-dihydroxyisoflavone (I), la catéchine (Cat), et la catéchine polymérisée (Pol).

Nous avons, au préalable, vérifié avec WELLER que la teneur en glutathion n'est pas modifiée de façon significative d'un foie à l'autre (cf. BINET et WELLER, 1938).

2. RÉSULTATS OBTENUS.

a) *Avec les broyats de tissu hépatique* (cf. tableau LV et courbe correspondante).

Seuls, les tissus hépatiques des animaux normalement nourris ou ayant reçu outre le régime de base + acide ascorbique de la catéchine augmentent la vitesse de réaction ; ceux des animaux n'ayant reçu que le régime de base + acide ascorbique sont sans effet ; ceux des animaux ayant reçu des polymères de la catéchine ont manifesté un effet inverse.

On peut donc conclure que le tissu hépatique des cobayes normalement nourris contient un facteur susceptible de catalyser la réaction de réduction de l'acide déhydroascorbique par le glutathion, mais que le tissu hépatique des animaux nourris au régime de base + acide ascorbique ne contient pas ce facteur. L'administration de catéchine (monomère) aux animaux recevant le régime de base + acide ascorbique permet au tissu hépatique de présenter les mêmes propriétés catalytiques que celui d'animaux normalement nourris. Mais l'administration de polymères de la catéchine avec le régime de base + acide ascorbique donne un tissu hépatique ayant des propriétés inverses.

b) *Avec les extraits de foie.*

Nous ne rapporterons pas ici la totalité des résultats de notre expérimentation qui se sont montrés négatifs, mais seulement les plus significatifs de ceux-ci.

1° *extraits de foie d'animaux du lot N* :

α) alcool éthylique + SO_4Na_2 (NAS),
β) alcool éthylique + PO_4HNa_2 (NAP),
γ) éther éthylique + SO_4Na_2 (NES),
δ) éther éthylique + PO_4HNa_2 (NEP),
ε) chloroforme + PO_4HNa_2 (NCP).

2° *extraits de foie d'animaux du lot C* :

α) éther éthylique + PO_4HNa_2 (CEP).
β) alcool éthylique + SO_4Na_2 (CAS)

3° *extraits de foie d'animaux des lots* :

α) F dont le foie a été traité par l'éther éthylique + PO_4HNa_2 (FEP),

β) I dont le foie a été traité par l'alcool éthylique + SO_4Na_2 (IAS).

Les tableaux LVI et LVII et les courbes correspondantes montrent que, seuls, sont actifs, les extraits alcooliques sulfatés, alcooliques phosphatés et éthérés phosphatés de foie d'animaux normalement nourris.

Les extraits de foie éthérés phosphatés et alcooliques sulfatés, provenant d'animaux soumis au régime de base + acide ascorbique, sont inactifs sur le test *in vitro*.

Les extraits de foie éthérés phosphatés et alcooliques sulfatés provenant d'animaux ayant été soumis au régime de base + acide ascorbique additionné soit de 5-7-dihydroxyflavone, soit de 5-7-dihydroxyisoflavone se sont montrés actifs sur le test *in vitro*.

3. Discussion et conclusion.

Les extraits de foie d'animaux normalement nourris se sont montrés actifs *in vitro*, lorsqu'ils ont été préparés par épuisement à l'alcool éthylique + SO_4Na_2 ou l'alcool éthylique + PO_4HNa_2 ou encore, l'éther éthylique + PO_4HNa_2 ou encore, l'éther éthylique + PO_4HNa_2.

Le fait que l'extraction du principe actif est possible seulement dans ces conditions bien précises à la fois de solvant et de sel anhydre, peut s'expliquer par le fait que le principe actif se trouve vraisemblablement dans l'organisme à l'état d'un complexe qu'il faut rompre plus ou moins complètement pour que l'extraction en devienne possible.

Le principe actif n'existe pas dans le foie des animaux ayant reçu le régime de base + acide ascorbique ; mais, il réapparaît dans le foie des animaux ayant reçu par voie orale soit de la 5-7-dihydroxyflavone ou de la 5-7-dihydroxyisoflavone ou encore de la catéchine (monomère).

Il n'existe pas non plus dans le foie d'animaux ayant reçu de la catéchine polymérisée : ce tissu hépatique possède même une action inverse : il contiendrait donc un antifacteur P.

TABLEAU LVI. — *Réduction de l'acide déhydroascorbique par le glutathion en présence d'extraits divers de foie de cobaye normalement nourris.*

Conditions expérimentales :

1 ml de la solution d'extrait dans le TYRODE décuple.

Température 23°.

Temps	µg d'acide ascorbique régénéré/0,5 ml de solution					
	Témoin (glutathion seul)	*NAS* (extrait alcoolique sulfaté de foies d'animaux normalement nourris)	*NAP* (extrait alcoolique phosphaté de foies d'animaux normalement nourris)	*NES* (extrait éthéré sulfaté de foies d'animaux normalement nourris)	*NEP* (extrait éthéré phosphaté de foies d'animaux normalement nourris)	*NCP* (extrait chloroformique phosphaté de foies d'animaux normalement nourris)
3 minutes	30	22.5	22,5	20	30	19
12 —	53,5	59	59	53,5	68	49
20 —	72,5	76,5	76,5	72,5	83	49
30 —	87	91	91	87	96,5	70
48 heures	135	135	135	135	135	127

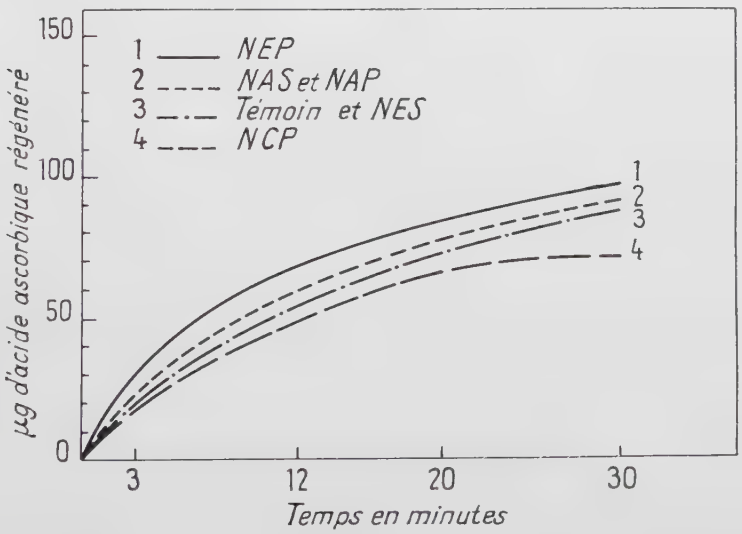


FIG. LVI. — Réaction de BORSOOK en présence de divers extraits de foie de cobayes normalement nourris.

TABLEAU LVII. — *Réduction de l'acide déhydroascorbique par le glutathion en présence d'extraits de foie de cobayes diversement nourris.*

Conditions expérimentales :

1 ml de la solution d'extrait dans le TYRODE décuple.
Température 23°.

Temps	µg d'acide ascorbique régénéré /0,5 ml de solution		
	Témoin (glutathion seul)	*FEP* (extrait éthéré phosphaté d'animaux ayant reçu le régime de base + acide ascorbique et de la 5-7 dihydroxy flavone)	*IAS* (extrait alcoolique sulfaté d'animaux ayant reçu le régime de base + acide ascorbique et de la 5-7 dihydroxy isoflavone)
3 minutes	20	29,5	27,5
12 —	53,5	67	65
20 —	72,5	82,5	80,5
30 —	87	96	93
48 heures	135	135	135

Temps	µg d'acide ascorbique régénéré /0,5 ml de solution		
	Témoin (glutathion seul)	*CEP* (extrait éthéré phosphaté de foies d'animaux nourris au régime de base + acide ascorbique)	*CAS* (extrait alcoolique sulfaté de foies d'animaux nourris au régime de base + acide ascorbique)
3 minutes	20	20	20
12 —	53,5	53,5	53,5
20 —	72,5	72,5	72,5
30 —	87	87	87
48 heures	135	135	135

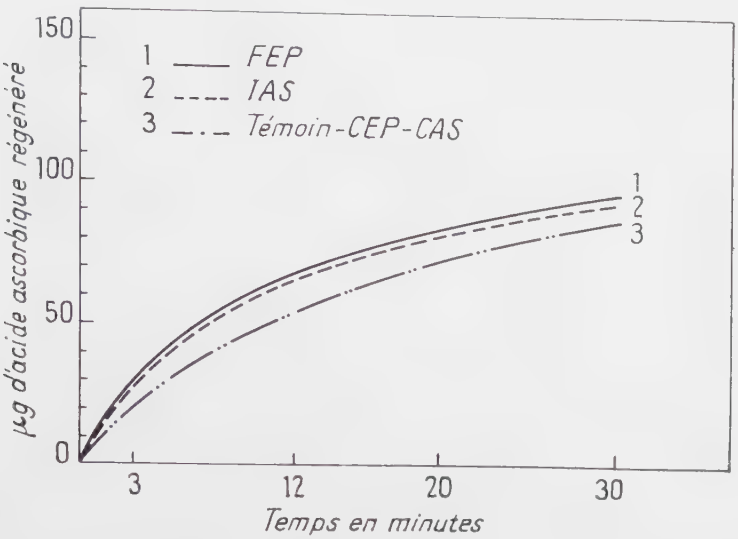


FIG. LVII. — Réaction de BORSOOK en présence d'extraits de foie de cobayes diversement nourris.

D. — Vérification de l'activité antiscorbutique des extraits de foie de Cobaye.

Cette expérimentation a été effectuée avec les extraits éthérés phosphatés des lots : N, C, I, Cat, sur des animaux soumis au régime de base + acide ascorbique (cf. chapitre sur les témoins).

La quantité d'extraits administrés correspondait à 1 g de foie/100 g de poids corporel d'animal.

Quatre lots ont été constitués : un lot recevant journellement par voie orale de l'extrait de foie d'animaux normalement nourris (*N*) ; un lot recevant par voie orale journellement l'extrait de foie d'animaux soumis au régime de base + acide ascorbique (*C*) ; un lot recevant par voie orale journellement de l'extrait de foie d'animaux soumis au régime de base + acide ascorbique + catéchine (*Cat*) ; un lot recevant par voie intrapéritonéale tous les deux jours de l'extrait de foie d'animaux soumis au régime de base + acide ascorbique + de la 5-7-dihydroxyisoflavone (*I*).

Étant donné la difficulté et le nombre élevé de lots nécessaires à cette expérimentation, nous avons été contraints de nous limiter à 3 animaux par lot.

1. RÉSULTATS OBTENUS.

a) *Variation de la résistance capillaire.*

Ces résultats montrent qu'à l'exception des extraits préparés avec des foies d'animaux nourris uniquement au régime de base + acide ascorbique, les trois autres extraits maintiennent sensiblement la résistance capillaire des animaux à une valeur normale (cf. tableaux LVIII à LXI et courbes correspondantes).

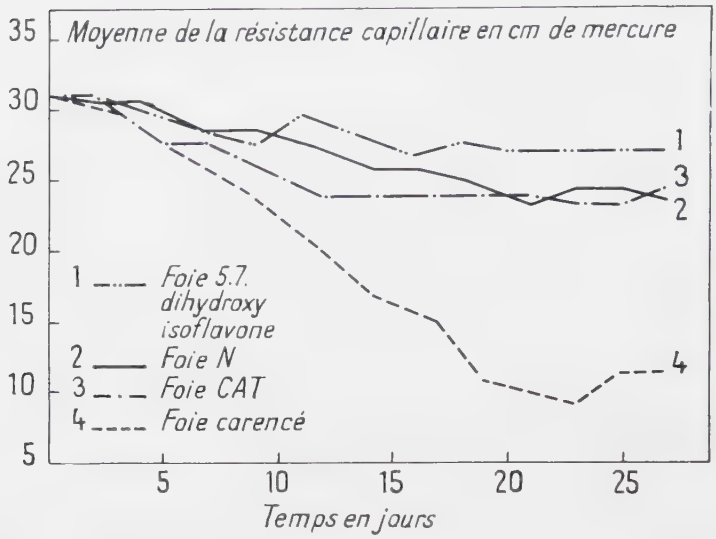


FIG. LVIII, LIX, LX et LXI. — R. C. des animaux ayant reçu divers extraits de foie.

b) *Variation de poids des animaux.*

Ces résultats montrent que les animaux ayant reçu les extraits de foie du lot de cobayes nourris au régime de base + acide ascorbique subissent une perte de poids importante ; contrairement à ce que l'on constate dans les trois autres lots (cf. tableaux LXII à LXV et courbes correspondantes).

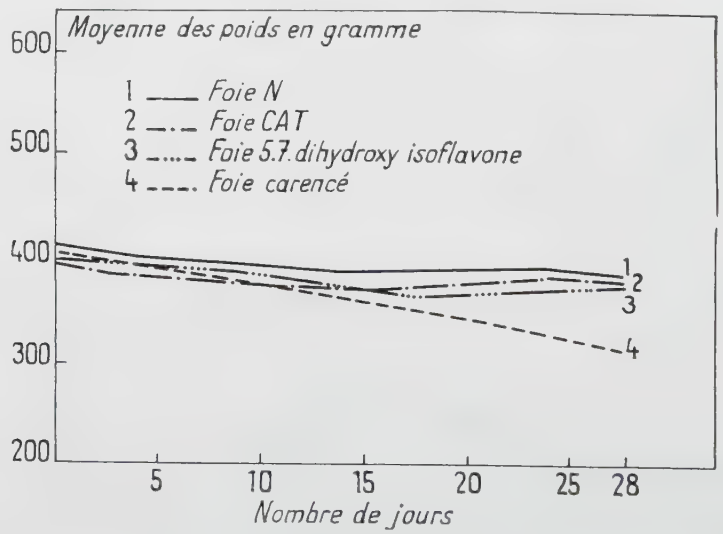


FIG. LXII, LXIII, LXIV et LXV. — Poids des animaux ayant reçu divers extraits de foie.

c) *Aspect et comportement des animaux.*

Sans trop nous étendre sur ce chapitre, disons que les animaux traités avec les extraits de foie d'animaux carencés se sont en tous points montrés tant dans leur aspect que dans leur comportement semblables aux animaux du lot témoin carencé « P » ; cependant que les trois autres lots d'animaux ont montré, un certain hirsutisme mis à part, un aspect et un comportement normaux.

d) *Examens des animaux « post mortem ».*

Ici encore, la différence est nettement marquée. Alors que la thyroïde, les surrénales et les cartilages chondro-costaux présentaient une contexture normale chez les trois lots N, Cat et I, les mêmes organes des animaux du lot C montraient un aspect d'activation de la thyroïde, une hypertrophie des surrénales avec amincissement des travées conjonctives et de la capsule, et une perturbation de l'ossification endochondrale, avec, parfois, de petites hémorragies sous-périostées.

L'animal nº 3 du lot C est mort d'une perforation gastrique.

2. Conclusion.

Il existe donc dans le foie d'animaux normalement nourris ce que nous avons défini comme étant le deuxième facteur antiscorbutique.

Ce facteur n'existe pas dans le foie d'animaux nourris avec le régime de base additionné d'acide ascorbique ; mais il réapparaît si l'on ajoute à ce régime de base + acide ascorbique des composés tels que la catéchine ou la 5-7-dihydroxy isoflavone.

Le même effet est obtenu par l'administration de ces mêmes composés par voie parentérale.

Nous croyons donc légitime, avec Scarborough (1945, 1949) de leur attribuer sinon la dénomination de « provitamine P », tout au moins celle de « profacteur P ».

E. — Mécanisme d'action au niveau des capillaires sanguins.

Le symptôme scorbutique qui a frappé le plus les différents auteurs et plus particulièrement ceux qui se sont consacrés à l'étude du deuxième facteur, est celui de l'effondrement de la résistance capillaire (cf. introduction).

Nous avons vu (cf. acquisitions récentes) qu'un grand nombre d'explications de ce problème avaient été proposées, mais qu'il convenait de faire une place à part à celle mettant en cause le « ciment intercellulaire ».

Avant de confronter nos travaux avec les théories faisant intervenir le ciment intercellulaire nous ferons rapidement le point de cette question :

1. Action du facteur P sur le ciment intercellulaire.

La paroi capillaire est constituée par une seule couche de cellules endothéliales assemblées par une substance dite « intercellulaire » que l'on peut d'ailleurs mettre en évidence par des techniques relativement simples (Zweifach, 1955).

Le « ciment intercellulaire » est percé de pores ce qui lui permet de jouer le rôle de tamis sélectif, c'est-à-dire de membrane semi-perméable. S'il est acquis que l'acide ascorbique et les facteurs P jouent un rôle dans le maintien du fonctionnement normal de la substance intercellulaire, l'on en est réduit aux hypothèses quant au mécanisme d'action :

Eddy (1949) considère que l'acide ascorbique est un constituant de la substance intercellulaire. Si l'on admet ce point de vue l'on conçoit l'importance du facteur P dans son rôle d'économie de la vitamine C. Martin et coll. (1955) admettent eux aussi que l'acide ascorbique est un constituant de la substance intercellulaire, mais ils lui attribuent plus particulièrement un rôle biocatalytique ce qui ne diminue en rien l'importance du facteur P.

Pour Cella et Means (1947) l'acide ascorbique et le facteur P seraient des précurseurs de la substance fondamentale. Dans cette conception le facteur P devient absolument indispensable et mérite bien la dénomination de vitamine P.

Puig-Muset et Valdecasas (1943, 1945) quant à eux, pensent que vitamine C et facteur P jouent vis-à-vis de la substance intercellulaire une action de « tannage » rendant celle-ci imperméable aux protéines.

Cette action de renforcement de la substance intercellulaire des capillaires sanguins par l'acide ascorbique et les « bioflavanoïdes » est étendue par Levitan (1949) à la substance intercellulaire de toutes les cellules de l'organisme ; autrement dit les phénomènes observés sur les capillaires sont plus particulièrement frappants du fait de la constitution de ces vaisseaux dont la paroi ne comprend qu'une couche de cellules ; mais, en réalité, il en est de même pour toute la substance intercellulaire de tous les tissus.

2. Confrontation de nos travaux avec les théories faisant intervenir le « ciment intercellulaire ».

Quel que soit le rôle que l'on attribue à l'acide ascorbique et au facteur P dans le maintien de l'intégrité de la substance intercellulaire, non seulement il n'existe aucune opposition entre nos résultats expérimentaux et ces théories ; mais la conception d'un facteur P économisant l'acide ascorbique s'intègre parfaitement dans celles-ci, et les complète. Nous rejoignons même dans notre étude biophysique (cf. ce chapitre) les vues de Lévitan sur le rôle très général de l'acide ascorbique et du facteur P sur la substance intercellulaire de tout tissu.

CHAPITRE III

INTÉRÊT PRATIQUE DES COMPOSÉS ÉTUDIÉS

Il n'est pas dans notre intention de traiter de façon complète cette question pour laquelle d'ailleurs un seul chapitre ne pourrait prétendre suffire ; mais il nous est apparu au cours de notre collaboration avec P. Bernal en clinique pure, qu'il était possible d'éclairer ou de confirmer certaines données expérimentales, tout comme l'avait fait Galmiche (1945, 1952) dans son étude clinique sur le traitement par la catéchine des dystrophies scorbutiques telles que la maladie de Barlow, les purpuras, les rétinopathies diabétiques ou non et les hypertensions avec baisse de la résistance capillaire.

Ce sont d'ailleurs de ces travaux que nous nous sommes inspirés avec Bernal pour établir le protocole de nos essais cliniques.

Étude thérapeutique pratique réalisée en collaboration avec P. Bernal.

Il n'est pas dans notre intention de rapporter le détail de ce travail qui sera publié par ailleurs, mais nous pensons qu'il n'est pas sans intérêt de dresser un tableau qui met en évidence l'action sur la résistance capillaire d'un des composés essayé dans différentes catégories d'affections.

Tous les cas rapportés ont été traités par injections endoveineuses de 5-7-dihydroxyisoflavone-2-carboxylate de sodium en solution isotonique et tamponnée à *p*H 7 selon la formule :

5-7 Dihydroxy Isoflavone 2 Carboxylate de Sodium	100 mg
phosphate monosodique	12 mg
phosphate disodique cristallisé à 12 OH_2	83,25 mg
glucose	41 mg
eau distillée quantité suffisante pour 5 ml.	

La dose journalière de principe actif administrée a été de 100 à ou 200 mg suivant les cas, et la durée du traitement a été de 6 jours au moins, et 10 jours au plus.

Afin de simplifier et de clarifier notre exposé, nous avons adopté dans le tableau suivant une classification qui répond plus à des données symptomatologiques qu'étiologiques ou pathogéniques (tableau H).

TABLEAU H. — *R. C. avant et après traitement.*

Nombre de cas	Maladies traitées	Résistance capillaire en cm de mercure	
		avant traitement	en fin de traitement
14	Maladies artérielles sans hémorragies	25	35
		10	35
		15	35
		10	35
		15	35
		15	32,5
		17,5	20
		20	40
		15	35
		15	35
		12,5	40
		7,5	25
		22,5	35
		25	35
2	Maladies artérielles avec hémorragies	10	35
		10	37,5
7	Angor — coronarites — infarctus	27,5	40
		5	10
		10	30
		27,5	35
		17,5	27,5
		5	35
		7,5	30
5	Maladies veineuses	27,5	35
		17,5	32,5
		17,5	32,5
		17,5	27,5
		17,5	17,5
1	Maladie d'Osler	15	35
7	Rétinites diabétiques	17,5	25
		7,5	27,5
		17,5	25
		15	30
		17,5	37,5
		25	35
		10	32,5
7	Rétinopathies	15	17,5
		15	37,5
		10	35
		15	27,5
		7,5	20
		17,5	27,5
		25	30

Sur les 43 cas, il y a eu 2 résultats médiocres et 3 résultats nuls, confirmés par le contexte clinique à une exception près dans le groupe des maladies veineuses où, bien que la résistance capillaire n'ait pas augmenté, une amélioration indubitable s'est produite. Inversement, dans une maladie artérielle avec hémorragies, l'état hémorragique n'a pas été amélioré malgré le passage de la résistance capillaire de 15 à 35 cm de mercure.

Il nous est donc au moins permis de conclure que la 5-7-dihydroxyisoflavone-2-carboxylate de sodium augmente, d'une façon générale, la résistance capillaire chez les malades présentant une baisse anormale de celle-ci.

Nous avons en outre pu constater que de tels résultats ne peuvent être atteints par l'administration d'acide ascorbique. Bien mieux, des doses élevées et répétées d'acide ascorbique, de l'ordre de 2 g par jour durant 10 jours, provoquent l'apparition d'une oxalurie importante accompagnée de tous les symptômes de la diathèse oxalique et en particulier de cystite, provoquée par l'élimination intense de cristaux d'oxalate de calcium ; l'on sait en effet que le dernier terme de dégradation de l'acide ascorbique est l'acide oxalique. N'est-ce pas là sinon une véritable manifestation d'hypervitaminose, tout au moins une déviation métabolique pathologique.

CHAPITRE IV

TENTATIVES D'ISOLEMENT DU FACTEUR P A PARTIR DU TISSU HÉPATIQUE DE COBAYE

Les extraits de foie de Cobaye que nous avons préparés représentent une étape dans l'isolement de la vitamine P.

A. — Le problème de l'état du facteur P dans le foie de Cobaye.

Le fait que l'extrait éthéré phosphaté soit actif alors que l'extrait éthéré sulfaté ne l'est pas, permet déjà de supposer que la vitamine P se trouve dans le tissu hépatique sous forme d'une combinaison complexe.

Cela n'a, d'ailleurs, rien de surprenant, puisqu'il en est ainsi de la quasi-totalité des autres vitamines.

Tayeau et coll. (1958) ont montré que le leucocyanidol se combine aux α_1 et β lipoprotéines du sérum sanguin ; Schubert, de son côté (1947), a trouvé par cataphorèse que l'hespéridine se combinait à la fraction albumine du sérum sanguin ; enfin, Wawra et Leyden Webb (1942) ont isolé des tissus de mammifères auxquels ils avaient administré de l'hespéridine et de l'hespéridine chalcone, un complexe protéique de ces composés, dont l'administration provoque l'augmentation de la résistance capillaire.

B. — Étude chromatographique des extraits de foie.

1. *Principe des techniques utilisées.*

Nous avons suivi les méthodes de chromatographie ascendante pour les « flavonoïdes » décrites par Harborne (1959), Roux et Maihs (1960) et Geissman (1962).

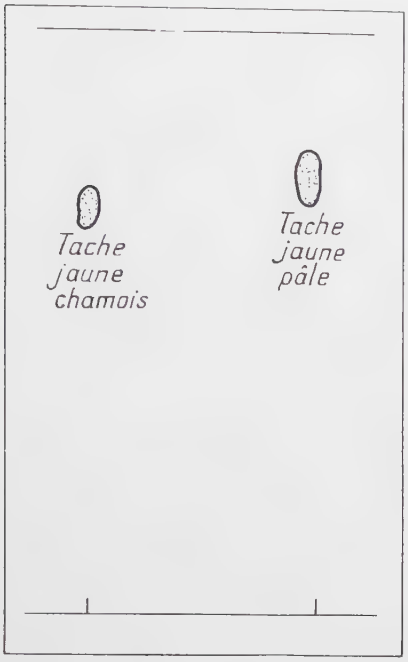
2. *Caractéristiques de ces techniques.*

Les extraits alcooliques ou éthérés sont déposés à la partie inférieure du papier à chromatographie (Whatman n° 1). Le solvant utilisé est le mélange ternaire butanol (4 vol.) acide acétique (1 vol.), eau (5 vol.) et les révélateurs ont été successivement :

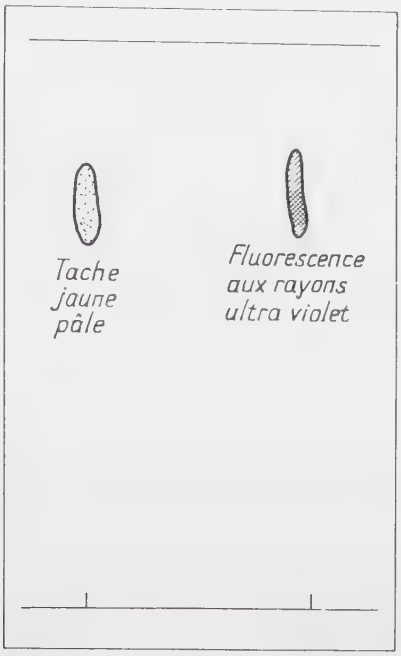
a) l'ammoniaque + carbonate de sodium,
b) la benzidine,
c) l'acide paratoluène sulfonique + vanilline,
d) les rayons ultra-violets.

3. *Les résultats obtenus.*

Les extraits de foie éthérés phosphatés, alcoolo-sulfatés et alcoolo-phosphatés d'animaux normalement nourris ont, seuls, donné des taches qui toutes ont un Rf = 0,68 — 0,70 (fig. 10).



I



II

III

FIG. 10.

I. — Tache de gauche : catéchine. — Tache de droite : extrait de foie (révélation : ammoniaque + carbonate de sodium).

II. — Extrait de foie révélé à l'ammoniaque + carbonate de sodium ; à droite : fluorescence aux rayons ultra-violets, très intense au centre de la tache.

III. — Extrait de foie révélé à la benzidine.

Ces taches sont jaune pâle avec l'ammoniaque - carbonate de sodium ; d'un jaune légèrement rose pâle avec l'acide paratoluène sulfonique - vanilline ; brun rose avec la benzidine ; de plus, avant révélation, il apparaît au même endroit une tache fluorescente aux rayons ultra violets ; cette traînée est, d'ailleurs, également révélée après révélation à l'ammoniaque - carbonate de sodium et à l'acide paratoluène sulfonique, bien que d'intensité moindre.

Cependant, les extraits de foie d'animaux carencés ne donnent pas cette tache après chromatographie. Mais, si l'on administre à des animaux carencés un composé tel que la 5-7-dihydroxyisoflavone-2-carboxylate de sodium, l'on retrouve, non pas la tache chromatographique du composé administré, mais une tache identique à celle obtenue avec les extraits de foie d'animaux normalement nourris.

C. — Discussion et interprétation des résultats.

La mise en évidence de ce composé dans le foie d'animaux normalement nourris, mais absent du foie des animaux carencés, et que l'on fait réapparaître chez ces derniers en ajoutant au régime de carence un des composés que nous avons définis comme « profacteur P » nous autorise, pensons-nous, à considérer que nous nous trouvons en présence du « facteur P » cellulaire.

Quant à la nature chimique du facteur P, les quelques résultats que nous possédons actuellement sont trop limités pour en déterminer la constitution chimique.

Toutefois, les chromatogrammes nous permettent d'avancer l'hypothèse que nous sommes vraisemblablement en présence d'un « flavonoïde » hydroxylé en 3 et possédant deux hydroxy substitués en 5 et 7.

Cette hypothèse trouve sa justification dans les arguments suivants :

1° La nature flavonoïdique du composé paraît probable, d'une part, parce que les composés qui le font apparaître dans le foie de l'animal préalablement carencé appartiennent au groupe des flavonoïdes à l'exclusion de tout autre.

2° Par ailleurs, les techniques chromatographiques qui permettent de le mettre en évidence sont celles que l'on peut considérer comme quasi spécifiques des flavonoïdes (cf. schémas de chromatogrammes fig. 10).

3° La détermination de la position des OH des flavonoïdes est possible selon Roux et Mathis (1960) par révélation à la benzidine, suivant la couleur de la tache obtenue : la couleur rouge est caractéristique des hydroxy placées en position 5 et 7 ; cette coloration s'atténue par substitution des hydrogènes des OH en donnant une tache rose plus ou moins pâle et tirant plus ou moins sur le brun. Or, la coloration que nous obtenons est précisément rose brun pâle.

4° Suivant les mêmes auteurs, et également suivant Harborne (1959) l'obtention d'une tache jaune pâle après révélation à l'ammoniaque-carbonate de sodium est caractéristique d'un hydroxy placé en position 3.

Nous nous réservons dans des études ultérieures de compléter ce travail d'identification.

DISCUSSION GÉNÉRALE

A. — Bilan des faits expérimentaux.

1. Le rôle de l'acide ascorbique dans le scorbut.

Le scorbut expérimental du Cobaye, obtenu grâce à un régime pratiquement synthétique et « équilibré », nous a permis de constater qu'à lui seul l'acide ascorbique était incapable de prévenir ou de guérir cette maladie carentielle. Certes, plus les quantités d'acide ascorbique administrées sont élevées, plus les symptômes scorbutiques sont tardifs, mais ils finissent toujours par apparaître.

De plus, nous avons observé chez l'Homme une véritable diathèse oxalique lors de consommation excessive d'acide ascorbique.

2. La notion de deuxième facteur antiscorbutique.

Nous avons, avec Parrot, démontré que certains composés plus ou moins apparentés aux flavones, tels que la catéchine, se comportent tant *in vitro* qu'*in vivo* comme des facteurs d'économie de l'acide ascorbique.

Bien mieux, ce groupe de corps nous est apparu par la suite comme étant doué de propriétés antiscorbutiques, mais seulement en présence d'acide ascorbique.

Ainsi se fait jour la notion du deuxième facteur antiscorbutique (le premier étant l'acide ascorbique) nécessaire mais non suffisant (car inactif en l'absence du premier facteur) à la prévention et à la guérison du scorbut.

Ce deuxième facteur doit donc être regardé non seulement comme un facteur d'économie, mais encore comme un facteur d'utilisation de l'acide ascorbique.

3. Facteurs et antifacteurs P.

Afin de ne présumer ni de la nature chimique ni de la définition physiologique du deuxième facteur antiscorbutique, nous avons préféré adopter la terminologie assez imprécise de *facteurs P* pour désigner les composés de ce groupe.

Poursuivant cette étude, nous l'avons étendue à un certain nombre de composés d'origine végétale, puis à divers composés de synthèse cherchant ainsi à établir les rapports entre l'activité physiologique et la constitution chimique.

C'est ainsi que nous avons été conduit à considérer que le composé encore actif de constitution chimique la plus dépouillée était la 5-hydroxyflavone ; en effet,

[illegible] l'esculetol nous sont apparus comme dénues [illegible]

Par ailleurs, nous avons constaté qu'il est possible, par addition de certains groupements ou de certaines fonctions aux molécules initialement actives d'exalter cette activité ; c'est ainsi que nous avons été amené à préconiser l'utilisation de composés hydrosolubles tels que la 5-7-dihydroxyisoflavone-2-carboxylate de sodium et la 5-7-flavone-dioxyacetate de sodium.

A l'inverse, il nous est apparu que, par polymérisation due à l'oxydation, tous ces mêmes composés acquéraient des propriétés physiologiques inverses, se comportant ainsi comme des antifacteurs P ; nous n'avons d'ailleurs en cela fait que confirmer les travaux de Parrot et ceux de Tayeau et Masquelier.

4. Action physiologique P.

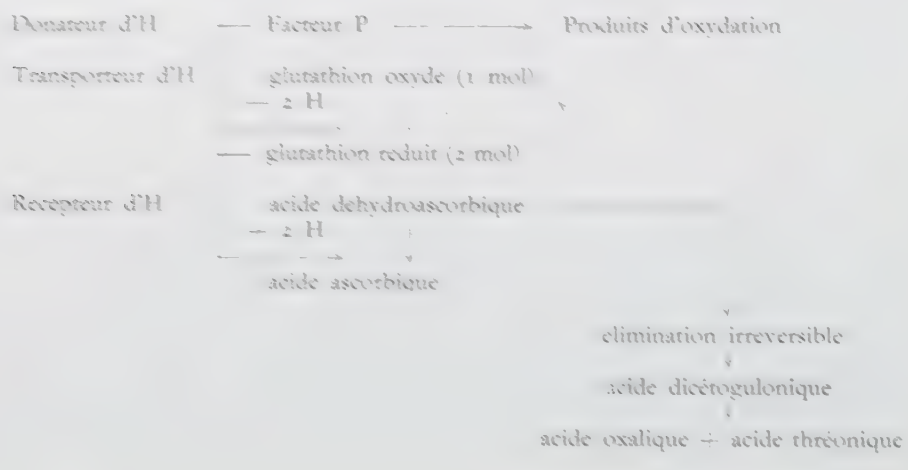
Nous avons, avec Parrot, constaté que la vitesse de réduction de l'acide déhydroascorbique en acide ascorbique par le glutathion était considérablement augmentée par les profacteurs P, les extraits de foie de cobayes normalement nourris et les extraits de foie de cobayes soumis à un régime scorbutigène additionné d'acide ascorbique et de facteur P.

Au contraire, les extraits de foie de cobayes nourris au régime scorbutigène, cependant additionné d'acide ascorbique, sont sans effet, tandis que les antifacteurs P et les extraits de foie de cobayes soumis à un régime scorbutigène additionné d'acide ascorbique et d'antifacteurs P diminuent la vitesse de réaction.

Afin de préciser ce mécanisme d'*économie de l'acide ascorbique*, nous avons effectué l'étude cinétique de cette réaction.

Nous avons pu également préciser par analyse chromatographique le rôle biocatalytique des facteurs P.

Il nous est ainsi apparu que ceux-ci jouent le rôle de donateurs d'hydrogène vis-à-vis du glutathion, celui-ci en étant le transporteur et l'acide déhydroascorbique le récepteur suivant le schéma ci-dessous :



L'étude mathématique de la résistance et de la perméabilité capillaires a fait apparaître qu'il ne s'agissait là que de deux manifestations différentes d'un même phénomène physique de passage sanguin à travers la paroi des capillaires ou plus exactement à travers le « ciment intercellulaire » de cette paroi.

Quant au mécanisme intime qui préside à la modification des propriétés et de la constitution de cette substance intercellulaire nous n'avons dans ce travail apporté aucun fait expérimental qui puisse l'éclairer.

Enfin, s'il ressort clairement des expérimentations de carence que les facteurs P sont des facteurs d'utilisation de l'acide ascorbique, nous ne disposons, là non plus, d'aucune donnée permettant d'expliquer cette propriété.

5. Le facteur P.

Les chromatogrammes d'extraits éthéro-phosphatés de foie de cobayes normalement nourris montrent l'existence constante d'une tâche de Rf 0,68-0,70. Avec les extraits provenant de foie d'animaux scorbutiques, cette tache disparaît. Mais, si ces animaux carencés sont traités par des profacteurs P, les extraits de foie donnent non pas la tache caractéristique du composé administré, mais la même tache de Rf 0,68-0,70, trouvée avec les extraits de foie d'animaux normalement nourris.

Bien plus, les extraits de foie de cobayes normaux ou carencés traités avec des profacteurs P naturels ou synthétiques augmentent la vitesse de réduction de l'acide déhydroascorbique par le glutathion, alors que les extraits de foie d'animaux carencés sont sans effet, et que ceux obtenus à partir de foie d'animaux carencés traités par des antifacteurs P diminuent la vitesse de cette réaction.

En outre, les extraits de foie d'animaux normalement nourris ou carencés et traités avec des profacteurs P préviennent ou guérissent le scorbut expérimental, alors que les extraits de foie d'animaux carencés sont sans effet, et que ceux d'animaux traités par des antifacteurs P précipitent l'apparition des symptômes du scorbut expérimental.

L'ensemble de ces données est résumé dans le tableau suivant :

L'analyse des chromatogrammes n'a pas encore permis la détermination de la nature chimique exacte de ce composé ; elle permet toutefois de préciser qu'il s'agit d'un corps apparenté aux flavones possédant 3 hydroxy : l'un en 3 et deux autres en 5 et 7, ces deux derniers substitués.

Cette détermination fait l'objet des recherches que nous poursuivons actuellement en continuation de ce travail.

Produits essayés	Action sur la vitesse de la réaction de Borsook	Effet sur des cobayes soumis au régime scorbutigène additionné d'acide ascorbique	[illegible] des extraits de foie des cobayes soumis au régime scorbutigène additionné d'acide ascorbique, traités par ces produits
Profacteurs P	accélération	antiscorbutique	tache Rf 0,68-0,70
Antifacteurs P	diminution	scorbutigène	néant
Extrait de foies de cobayes normalement nourris	accélération	antiscorbutique	tache Rf 0,68-0,70
Extrait de foies de cobayes carencés mais recevant de l'acide ascorbique	sans action	ne préviennent, ni ne guérissent le scorbut	
Extrait de foie de cobayes carencés mais recevant de l'acide ascorbique et un profacteur P	accélération	Antiscorbutique	tache de Rf 0,68-0,70
Extrait de foie de cobayes carencés mais recevant de l'acide ascorbique et un antifacteur P	diminution	scorbutigène	néant

B. — Discussion des résultats.

1. Rôles respectifs de l'acide ascorbique et du facteur P dans le scorbut.

Les résultats de cette étude nous permettent, croyons-nous, d'affirmer l'existence d'un *deuxième facteur antiscorbutique*. Il nous autorisent également, nous semble-t-il, de considérer celui-ci comme un *facteur d'utilisation cellulaire*. Mais, ils ne justifient pas, à eux seuls, la dénomination de *vitamine P ou C_2* au sens strict de la définition, car ils ne mettent pas en évidence une action propre de ce facteur dans le scorbut. Au contraire, ils montrent son absence totale d'action en l'absence d'acide ascorbique.

Il est vrai qu'alors le terme même de vitamine C devient assez discutable : en effet, l'acide ascorbique à lui seul ne prévient ni ne guérit le scorbut : il ne fait qu'en retarder l'apparition ou en réduire les effets ; et encore cette action limitée n'est-elle obtenue qu'à des doses très supérieures aux doses vitaminiques courantes nécessaires pour lever une carence donnée ; et de toute façon, beaucoup trop

élevées pour pouvoir être considérées comme physiologiques, d'autant plus qu'elles peuvent engendrer des troubles de surcharge.

Quoi qu'il en soit, la connaissance du mécanisme d'action physiologique nous apparaît beaucoup plus importante qu'une dénomination dont la rigueur n'est pas absolue et qu'à tort ou à raison l'usage a consacré.

2. Hypervitaminose C.

Nous avons vu qu'il est possible chez l'Homme d'obtenir, par une surcharge d'acide ascorbique, des troubles se traduisant par une diathèse oxalique.

L'on est même en droit de supposer que cet état pathologique est d'autant plus marqué que les quantités de facteur P présentes sont plus réduites ; c'est-à-dire, lorsque l'on rend plus favorables les conditions d'élimination irréversible de l'acide ascorbique.

La diminution de la quantité de facteur P doit, en effet, logiquement, augmenter et la vitesse de formation et la quantité d'acide oxalique qui est l'un des termes de ce catabolisme. Il est même possible de concevoir que ce phénomène serait encore plus marqué si l'on administrait concurremment des *antifacteurs P*.

3. Unicité du facteur P.

Un très grand nombre de composés appartenant de plus ou moins loin à la famille chimique des flavones se présentent comme autant de facteurs d'économie et d'utilisation de l'acide ascorbique : nous avons été ainsi amené à les désigner sous le terme général de profacteurs P.

Mais, il semble certain que tous ces composés soient transformés par l'organisme en un facteur P unique, qui apparaît comme le composé physiologique naturel de l'organisme du Cobaye, tout au moins, représentant peut-être la forme la plus active, en tout cas la plus adaptée au chimisme cellulaire en jeu.

CONCLUSIONS

Nous avons, au début de ce travail, défini l'orientation de nos recherches en posant cinq questions. Au terme de cette étude, nous avons établi le bilan des résultats expérimentaux et en avons discuté l'interprétation.

Il nous ne reste plus maintenant qu'à examiner dans quelle mesure nous sommes à même de répondre aux questions initiales :

1° L'existence d'un deuxième facteur antiscorbutique, qui faisait l'objet de la première interrogation, ne nous paraît faire aucun doute.

Il nous est en effet apparu que, pour prévenir ou guérir le scorbut il était indispensable d'associer à l'acide ascorbique un des composés que nous avons dénommé profacteur.

2° La multiplicité de ces profacteurs qui appartiennent tous au même groupe chimique que nous avons délimité, n'est pas un argument contre l'unicité du deuxième facteur antiscorbutique.

Nous avons, en effet, toujours obtenu par chromatographie des extraits de foie de Cobaye la même tache caractéristique et bien définie de la fraction physiologiquement active ; et ce, quel que soit le profacteur ajouté au régime.

3° Nous n'avons pu encore déterminer la constitution chimique de ce deuxième facteur ; mais, nous avons de solides arguments en faveur de sa nature « flavonoïdique « trihydroxylé ».

4° Si nous n'avons pas réalisé une étude complète de son rôle physiologique, nous avons pu dans les limites de notre travail préciser l'un des aspects de celui-ci. Dans nos expériences de carence, nous avons mis en évidence un rôle de facteur d'économie et qui plus est d'utilisation de l'acide ascorbique.

Mais nous n'avons pas abordé le problème de savoir s'il avait une action physiologique propre et spécifique. Il nous paraît même probable qu'une importante et longue étude orientée très différemment pourrait seule permettre d'envisager une réponse.

5° Le mécanisme d'économie de l'acide ascorbique nous paraît avoir été élucidé mais la nature intime des phénomènes qui se produisent aux niveaux cellulaire et intercellulaire nous échappe en grande partie et nous n'en sommes réduit qu'à des hypothèses.

Pour conclure, il ne nous est pas encore possible de justifier l'appellation de vitamine pour le facteur P, nous pouvons tout au moins le considérer comme un *facteur d'utilisation cellulaire.*

RÉSUMÉ

Une étude expérimentale sur le Cobaye soumis à un régime quasi synthétique scorbutigène, a montré que, même à fortes doses (10 mg/100 g/jour), l'acide ascorbutique ne peut prévenir le scorbut.

L'addition de certains composés tels que la catéchine, le leucoanthocyanidol, la 5-hydroxy-flavone additionnés au même régime à raison de 1 mg/100 g/jour, empêchent l'apparition du scorbut, pourvu qu'il soit fourni en plus de petites quantités d'acide ascorbique (1 mg/100 g/jour) ; mais, les polymères de ces mêmes composés sont scorbutigènes.

In vitro, la vitesse de réduction de l'acide déhydroascorbique en acide ascorbique (réaction de Borsook) est considérablement accélérée par la catéchine, le leucoanthocyanidol et divers composés appartenant tous à l'ensemble des séries chimiques dénommé « flavonoïdes ».

L'étude chromatographique montre que ces « flavonoïdes » jouent le rôle de donateur d'hydrogène vis-à-vis du glutathion, celui-ci étant le transporteur et l'acide déhydroascorbique le récepteur.

Il a été mis en évidence, dans le foie de Cobaye normalement nourri, un composé qui en disparaît lorsque l'animal est soumis au régime scorbutigène, cependant additionné d'acide ascorbique.

La nature chimique de ce facteur n'a pu être entièrement précisée, mais une série d'arguments plaide en faveur de sa nature flavonoïdique : comportement identique des extraits de tissu hépatique et des flavonoïdes dans la réaction de Borsook, chromatographies différentielles, réapparition de ce composé dans le foie d'animaux scorbutigènes traités par certains « flavonoïdes ».

Le scorbut est donc une avitaminose double, le premier facteur antiscorbutique étant l'acide ascorbique, et le second vraisemblablement un « flavonoïde » jouant le rôle de facteur d'économie et d'utilisation de l'acide ascorbique.

SUMMARY

Even in strong doses (10 mg/100 g/day) ascorbic acid cannot prevent scurvy, as was shown, in an experimental study on guinea pigs placed on a near-synthetic scorbutigenic diet.

The addition of certain compounds such as catechin, leucoanthocyanidol, or 5-hydroxy-flavone, to the same diet at a rate of 1 mg/100 g/day prevents the appearance of scurvy, so long as it is supplied in addition to small quantities of ascorbic acid (1 mg/100 g/day). However the polymers of these same compounds are scorbutigenic.

In vitro, the rate or reduction of dehydroascorbic acid to ascorbic acid (Borsook's reaction) is greatly increased by catechin, leucoanthocyanidol, and other compounds belonging to the chemical series called « flavonoids ».

Chromatographic study shows that these « flavonoids » act as hydrogen donators towards glutathione, this being the carrier, and dehydroascorbic acid the receptor.

It has been shown that the liver of a normally fed guinea pig contains a compound which disappears when the animal is placed on a scorbutigenic diet despite the addition of ascorbic acid.

The chemical structure of this factor has not been worked out, but a number of facts argue its « flavonoid » nature : the identical behaviour of extracts of liver tissue, and of the « flavonoids » in BORSOOK's reaction ; differential chromatography ; the reappearance of this compound in the liver of scorbutic animals treated with certain « flavonoids ».

Scurvy would appear to be a double avitaminosis, the first antiscorbutic factor being ascorbic acid, and the second, probably, a « flavonoid », playing the part of a conservation and utilisation factor for ascorbic acid.

BIBLIOGRAPHIE

Ambrose, A. M. et Floyd de Eds (1949 *a*). Further observations on the effect of rutin and related compounds on cutaneous capillaries. *J. Pharmacol.*, **97**, 115-119.

Ambrose, A. M. et Floyd de Eds (1949 *b*). The value of rutin and quercetin in scurvy. *J. Nutr.*, **38**, 305-317.

Andrews, H. L. (1943). Skin resistance changes and measurements of pain threshold. *J. clin. Invest.*, **22**, 517.

Armentano, L. von, Bentsath, A., Bérès, T., Rusznyak, T. et Szent-Gyorgyi, A. (1936). Ueber den einfluss von substanzen der flavongruppe auf die Permeabilität der Kapillaren Vitamin P. *Dtsch. med. Wschr.*, **33**, 62, 13265.

Beaton, G. H., Hellebust, D. M., Paul, W. et Wright, A. M. (1960). The effect of scurvy on thyroid activity. *J. Nutr.*, **70**, 321.

Bentsath, A., Rusznyak, S. T. et Szent-Gyorgyi, A. (1936). Vitamin nature of flavones. *Nature. London*, **138**, 798.

Bentsath, A., Rusznyak, S. T. et Szent-Gyorgyi, A. (1937). Vitamine P. *Nature. London*, **139**, 326-327.

Bentsath, A. et Szent-Gyorgyi, A. (1937). Vitamin P. *Nature. London*, **140**, 426.

Berzovskaya, N. N. (1956). Activité biologique de la vitamine P. *Biokhimiya*, **21**, 148-154.

Bezanger-Beauquesne, L. (1959). L'acide ascorbique. *Prod. pharm.*, **14**, 12, 630.

Bezssonoff, N. (1926). L'effet antiscorbutique est-il dû à deux substances différentes ? *C. R. Acad. Sci., Paris*, **183**, 1309 (1927). *Bull. Soc. Chim. biol.*, **9**, 568.

Binet, L. et Weller, G. (1938). Microdosage du glutathion dans les tissus. *Bull. Soc. Chim. biol.*, **20**, 133.

Bohm, K. (von) (1959-1960). Die Flavonoide. *Arzneim mittel-Forsch.*

Bohr, D. F., McIvor, B. C. et Rinehart, J. F. (1949). Effects of various flavons glucosides on the rate of passage of Evans blue through the damage capillary wall. *J. Pharmacol.*, **97**, 243-249.

Booth, A. N., Jones, F. T. et Floyd de Eds. (1958). Metabolic and glucosuria studies on naringin and phloridzin. *J. biol. Chem.*, **230**, 661.

Booth, A. N., Murray, C. W., Jones, F. T. et Floyd de Eds. (1954). Metabolic fate of rutin and quercitin. *J. Amer. pharm. Ass. sci., Ed.* **43**, 361.

Booth, A. N., Murray, C. W., Jones, F. T. et Floyd de Eds. (1956). Metabolic fate of rutin and quercitin. *J. biol. Chem.*, **223**, 251-7.

Borsook, H., Davenport, H. W., Jeffreys, C. E. P. et Warner, R. C. (1937). The oxidation of ascorbic acid and its reduction *in vitro* and *in vivo*. *J. biol. Chem.*, **117**, 237.

Bourne, G. (1943). Vitamin P deficiency in guinea-pigs. *Nature. London*, **152**, 659-660.

Brieger, H. (1942). Economie de la vitamine C. *Klin. Wschr.*, **21**, 491.

Bruckner, V. et Szent-Gyorgyi, A. (1936). Chemical nature of citrin. *Nature. London*, **138**, 1057.

Cara, M., Kourilsky, R. et Gazave, J.-M. (1946). La ventouse, effet et mécanisme. *Poumon*, 139.

Caron, H. et Raquet, D. (1934). Dosage d'un mélange de sucres. In *Analyse chimique quantitative*, 252-270. Vuibert éd., Paris, 304 p.

Cella, L. J., Means Jr. et J. A. (1947-1948). Capillary fragility and the intercellular cement substances. *Marquette med. Rev.*, **13**, 67-70.

Chick, M. T., Hume, E. M. et Skelton, R. F. (1918). Antiscorbutic value of cow milk. *Biochem. J.*, **12**, 131.

[illegible]ARK, W. G. et McKAY, E. M. (1950). The absorption and excretion of rutin and related flavonoid substances. *J. Amer. med. Ass.*, **143**, 1411.

CODEX DE LA PHARMACOPEE FRANÇAISE. (1957). Supplément avril. Citroflavonoïdes.

[illegible]REAU, H., GABE, M., GERO, E. et PARROT, J.-L. (1948). Influence of vitamin P (Vitamin C2) upon the amount of ascorbic acid in the organs of the guinea-pig. *Nature. London*, **161**, [illegible].

CRAMPTON, E. W., COLLIER, B. C., WOLLEY, L. D. et FARMER, F. A. (1944). A new procedure [illegible] the bioassay of vitamin C. *Science*, **100**, 599.

CRAMPTON, E. W. et LLOYD, L. E. (1950). Estimate of the effect of rutin on the biological potency of vitamin C. *J. Nutr.*, **41**, 487-498.

DADD, R. H. (1957). Ascorbic acid and carotene in the nutrition of the desert locust. *Nature. [illegible]*, **179**, [illegible].

DALLDORDF, G. (1938). The pathology of vitamin C defiency. *J. Amer. med. Ass.*, **3**, 1376.

DANIELLI, J. F., FELL, H. B. et KODICEK, E. (1945). The enzymes of healing wounds. *Brit. [illegible] exp. Path.*, **26**, 367.

DAVID, R. et MASQUELIER, J. (1952). Presence de leucoanthocyanidol dans les écorces de pin [illegible] *C. R. Acad. Sci. Paris*, **235**, 1325.

[illegible] et BUKIN, N. V. (1951). Propriétés physiologiques des substances tanniques [illegible] *Doklady Akad. Nauk, S.S.S.R.*, **76**, 703.

[illegible], J. (1952). *Contribution à l'étude de la fragilité des vaisseaux capillaires au cours de quelques syndromes cardiovasculaires.* Thèse Doct. Méd. Paris, nº 704, non publiée.

[illegible], W. H. [illegible] *[illegible] vitamins*, **801**, 328. William et Wilkins Cº, éd. Baltimore, 370 p.

FABIANEK, J. (1954 *a*). Vitamine P : régime artificiel pour le Cobaye. *Bull. Soc. Chim. biol.*, **36**, [illegible].

FABIANEK, J. (1954 *b*). Vitamine P : régime artificiel pour le Cobaye. *Bull. Soc. Chim. biol.*, **36**, [illegible].

FABIANEK, J. (1956). Recherches sur les vitamines P, le scorbut expérimental et la fragilité vasculaire. *Arch. Sci. physiol.*, **10**, 143-157.

FABIANEK, J. (1961 *a*). Le Scorbut, vitamine C et bioflavonoïdes (vitamine P). *Ann. Nutr., [illegible]*, **15**, 67-102.

FABIANEK, J. (1961 *b*). Recherches en vue de l'établissement d'un régime purifié convenant au Cobaye. *Arch. Sci. physiol.*, **15**, 221.

FABIANEK, J., NEUMANN, J. et LAVOLLAY, J. (1952). Théorie sur la vitamine P. Prévention de la fragilité et des hémorragies capillaires par l'acide ascorbique. *C. R. Acad. Sci. Paris*, **234**, 894-896.

FREUDENBERG, K. et ALONSO DE LAMA, J. M. (1958). Tannin catechins. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **612**, 78.

GABE, M. (1950). Action de la vitamine P sur les glandes submaxillaires du Rat albinos. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **144**, 90.

GABE, M. et PARROT, J.-L. (1950 *a*). Action antithyréotrope de la vitamine C2 (vitamine P). *J. Physiol. Paris*, **42**, 259-70.

GABE, M. et PARROT, J.-L. (1950 *b*). Mécanisme d'action de la vitamine C2 (vitamine P) sur la glande thyroïde. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **144**, 393-5.

GABE, M. et PARROT, J.-L. (1951). Apport de l'histophysiologie à l'étude de la vitamine C2. *Presse méd.*, **82**, 1740-1744.

GABE, M., PARROT, J.-L. et COTEREAU, H. (1946). Sur les modifications histologiques de la cortico-surrénale du Cobaye au cours de l'avitaminose P. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **140**, 750-752.

GALMICHE, P. (1945). *La résistance et la perméabilité des vaisseaux capillaires et la vitamine P.* Thèse Doct. Méd. Paris, Lefrançois, 144 p.

GALMICHE, P. (1952). La résistance et la perméabilité des vaisseaux capillaires. *Congr. int. Angéiol. Histopat., Paris.*

GEISSMAN, T. A. (1962). *The chemistry of flavonoids compounds*, Pergamon Press, Oxford, 666 p.

GÉRO, E. (1946). Étude de l'élimination urinaire de l'épicatéchine. *Arch. int. Physiol.*, **54**, 201-204.

Géro, E. (1955). *C. R. Acad. Sci. Paris*, **240**, 1818. *a*). Sur les anticatalyseurs de l'oxydation de l'acide ascorbique. *b*). Stabilisation de l'acide déhydroascorbique par le pyrocatéchol.

Géro, E., Gabe, M., Boisselot-Lefebvres J., Cotereau, H. et Parrot, J.-L. (1959). Économie de l'acide ascorbique chez le Cobaye par un facteur alimentaire présent dans le choux. *J. Physiol. Paris*, **51**, 971.

Giroud, A., Leblond, P., Ratsimamanga, R. et Géro, E. (1938). Réalisation du taux normal de vitamine C chez le Cobaye. *Bull. Soc. Chim. biol.*, **20**, 1088.

Gley, P. et Delor, J. (1948). Action antivitaminique P de la phényl-indane-dione. *Bull. Soc. Chim. biol.*, **30**, 891-896.

Gordonoff, von M. T. (1960). Vitaminothérapie abusive, essai avec la vitamine C. *Wochensch.* **90**, 726.

Harborne, J. B. (1959). The chromatography of the flovonoid pigments. *J. Chromatog.*, **2**, 581.

Hiromoto Kato (1951). Étude pharmacologique de la rutine et de la quercétine. *Folia pharmacol. jap.*, **47**, 93-102.

Horhammer, L. et Wagner, H. (1962). Bioflavonoids. *Dtsch. Apoth. Ztg.*, **102**, 759.

Horowitz, R. M. (1957). Flavonoïds of citrus. *J. M. Chem. Biol.*, **79**, 6561.

Horowitz, R. M. et Gentili, B. (1960). Flavonoids of citrus. *J. org. Chem.*, **25**, 2183-2187.

Horowitz, R. M. et Gentili, B. (1961). Flavonoids of citrus. *J. org. Chem.*, **27-28**, 2899.

Hruba, F. et Masek, J. (1960). Quelques aspects de l'effet des doses fortes de vitamine C. *Int. Konfer. Vitamine Sofia*, 313.

Javillier, M. et Lavollay, J. (1946). Les substances actives sur la résistance et la perméabilité de capillaires et le concept de vitamine P. *Helv. chim. Acta*, **29**, 1283-1289.

Jeney, E. et Jeney, A. Jr. (1960). Goitrigen action of flavones dyes. *Egészsgtudomany*, **4**, 224-233.

Jeney, E., Jeney, A. Jr., Peter, F., Kertesz, L. et Medveczky, L. (1960). Action goitrigène des flavones colorées. Investigations avec I^{131}. *Egészsgtudomany*, **4**, 234-239.

Kamala Bhagvat. (1946). Effect of hesperidin and a factor in Bengal gram in the growth of guinea-pigs. *Indian J. med. Res.*, **34**, 87-89.

Karrer, P. (1932). *Handb. Pfl.* **3**, 941. Springer éd. Vienne.

Kiesvaara, K. M. et Virtanen, A. I. (1963). Synthetic ascorbigen as a source of vitamine C for guinea-pigs. *Acta chem. scand.*, **17**, 849.

King, C. G. et Waugh, W. A. (1932). Chemical nature of vitamine C. *Science*, **76**, 630.

Kursanov, A. L., Bukin, V. N., Povolotskaya, K. L. et Zaprometov, M. N. (1950). Biological action of tea tannin. *Biokhimiya*, **15**, 337.

Lavollay, J. (1943 *a*). Vitamine P. *C.R. Soc. Biol. Paris*, **137**, 23-24.

Lavollay, J. (1943 *b*). Activité vitaminique P et résistance capillaire. *Ann. pharm. franç.*, **1**, 39-42.

Lavollay, J. (1944 *a*). Vitamine P. Fonction de la vitamine P. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **138**, 801-816.

Lavollay, J. (1944 *b*). Sur la nature de la vitamine P (esculoside). *C. R. Acad. Sci. Paris*, **218**, 979.

Lavollay, J. (1944 *c*). Action des inhibiteurs de l'oxydation de l'adrénaline sur la résistance capillaire des cobayes. *C. R. Acad. Sci. Paris*, **219**, 318-20.

Lavollay, J. (1945). Sur la vitamine P (esculétol). *C. R. Soc. Biol. Paris*, **139**, 270.

Lavollay, J., Fabianek, J. et Neumann, J. (1952). Les flavonoïdes et les tannoïdes (vitamine P) ne sont pas des facteurs alimentaires indispensables pour le Cobaye. 2e *Congr. int. Biochim. Paris*, 329.

Lavollay, J. et Neumann, J. (1941). Fonction de la vitamine P. *C. R. Acad. Sci., Paris*, **212**, 251-253.

Lavollay, J. et Neumann, J. (1942). Activation du système péroxydasique de l'adrénaline par les dérivés polyphénoliques de la flavone. *Chem. Zbl.*, **1**, 1395.

Lavollay, J. et Neumann, J. (1949). Les substances actives contre la fragilité vasculaire. *Exposés ann. Biochim. Méd.*, **10**, 58-75.

Lavollay, J. et Parrot, J.-L. (1942). Sur la nature de la vitamine P. *C. R. Acad. Sci. Paris*, **215**, 496.

Lavollay, J., Parrot, J.-L. et Sevestre, J. (1943). Sur la nature de la vitamine P (épicatéchine). C. R. Acad. Sci. Paris, **217**, 540-542.

Lavollay, J. et Sevestre, J. (1944). Sur la nature de la vitamine P (esculoside). C. R. Acad. Sci. Paris, **218**, 979.

[illegible] et T[illegible], M. (1943). Oxydation du catéchol par la cyanidine. C. R. Acad. Sci. Paris, **217**, [illegible].

Lea, C. H. et Swoboda, P. A. T. (1958). On the antioxidant activity of the flavonols. Chem. [illegible]

Lecoq, R. (1952). Vitamine P. Vitamine de prévention de la fragilité capillaire. C. R. Acad. Sci. Paris, **235**, 587.

Lecoq, R., Chauchard, P. et Mazoué, H. (1947). Action de la vitamine P sur les troubles neuromusculaires du scorbut. C. R. Soc. Biol. Paris, **141**, 52-53.

Lecoq, R., Chauchard, P. et Mazoué, H. (1948). Effet complémentaire de la vitamine C et P (ou C2). Thérapie, **3**, 148-158.

Lecoq, R., Chauchard, P. et Mazoué, H. (1950). L'esculoside peut-il être considéré comme une vitamine P ? C. R. Soc. Biol. Paris, **144**, 27-29.

Lecoq, R., Chauchard, P. et Mazoué, H. (1951). Propriétés vitaminiques P du leucoanthocyanidol. Presse méd., **59**, 910-937.

Lecoq, R., Chauchard, P. et Mazoué, H. (1954). Chronaximétrie dans les déficiences de vitamine P. Ann. pharm. franç., **12**, 170-190.

Lee, R. E. (1961). Ascorbic acid and peripheral vascular system. Ann. N.-Y. Acad. Sci., **92**, 295.

Lee, R. E. et Lee, N. Z. (1947). The peripheral vascular system and its reactions in scurvy : an experimental study. Amer. J. Physiol., **149**, 465.

Levitan, B. A. (1949). Action of vitamin P on the stability of connective tissue ground substance. Amer. J. Physiol., **157**, 422-428.

Marcovici, J. et Vincent, Y. (1960). Une technique objective pour la mesure de la perméabilité capillaire. Thérapie, **15**, 955.

Martin, G. J., Szent-Györgyi, A. et coll. (1955). Bioflavonoids and the capillary. Ann. N. Y. Acad. Sci., **61**, 637-730.

Masquelier, J. (1951 a). Action des facteurs vitaminiques P sur l'oxydation de l'acide ascorbique par l'ion cuivre. Bull. Soc. Chim. biol., **33**, 302-303.

Masquelier, J. (1951 b). Action des facteurs vitaminiques P sur l'oxydation de l'acide ascorbique par l'acide ascorbique oxydase. Bull. Soc. Chim. biol., **33**, 304-305.

Masquelier, J. et Golse, J. (1961). Présence du complexe leucoanthocyanidol-catéchine de Forsyth dans le chocolat. Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, **100**, 241-247.

Masquelier, J. et Jensen, H. (1952). Activité vitaminique P du vin. Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, **91**, 20-28.

Masquelier, J. et Tayeau, F. (1950). Activité vitaminique P de différentes substances. Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, **88**, 168-171.

Masri, M. S. et Floyd de Eds (1958). Effect of certain flavonoids on the pituitary adrenal axis. Proc. Soc. exp. Biol. N. Y., **99**, 707-709.

McGraw, J. Y. et Desmarais, A. (1959). Study of the mecanisme of action of vitamines A, P and C on capillary resistance. Rev. can. Biol., **18**, 133-176.

Menkin, V. (1959). Anti-inflammatory activity of some water soluble bioflavonoids. Amer. J. Physiol., **196**, 1205-1210.

Mentzer, Ch. et Urbain, G. (1938). Synthèse biochimique de la vitamine C. C. R. Soc. Biol. Paris, **128**, 270.

Moore T. (1957). Vitamin A, 143-145. Amsterdam, Londres, N. Y. Elsevier éd., 645 p.

Mouriquand, G. et Edel, V. (1950 a). Vitamine P et scorbut expérimental. Int. Z. Vitaminforsch., **22**, 120-125.

Mouriquand, G. et Edel, V. (1950 b). Sur l'action eutrophique de la vitamine P. Int. Z. Vitaminforsch., **22**, 129-132.

Murray, C. W., Booth, A. N., Floyd de Eds et Jones, F. T. (1954). Absorption and metabolism of rutin and quercetin. J. Amer. pharm. Ass., **43**, 361-364.

Nespor, E. (1936). Variations saisonnières de l'acide ascorbique dans les organes de la Grenouille (*Rana temporaria*). *C. R. Soc. Biol. Paris*, **123**, 928.

Neumann, J., Fabiasek, J. et Lavollay, J. (1952). A propos de la notion de vitamine P (régime artificiel). *C. R. Acad. Sci. Paris*, **234**, 1407-1409.

Nofre, Cl., Cier, A. et Drevon, B. (1960). Étude de la dégradation de l'acide déhydroascorbique en solution aqueuse. *Bull. Soc. chim. Fr.*, **2**, 245-249.

Paris, R. et Vaibel, C. (1949). Action comparée du rutoside et de quelques dérivés flavoniques sur la résistance et la perméabilité des capillaires. *Ann. pharm. franç.*, **7**, 510-514.

Parrot, J.-L. (1943 *a*). Vitamine P. Étude physiologique. *Presse méd.*

Parrot, J.-L. (1943 *b*). La vitamine P. Recherches physiologiques. *C. R. Soc. Biol., Paris*, **137**, 171.

Parrot, J.-L. (1943 *c*). La vitamine P. Recherches physiologiques. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **137**, 171-172.

Parrot, J.-L. (1952). Le mécanisme d'économie de la vitamine C. *J. Physiol., Paris*, **44**, 143-160.

Parrot, J.-L. (1954). Instruments nouveaux. L'angiostéromètre, *Presse méd.*, **62**, 615.

Parrot, J.-L. et Casu, P. (1964). Les facteurs qui élèvent la résistance des capillaires. *Arch. int. Pharmacodyn.*, **152**, 234.

Parrot, J.-L. et Cotereau, H. (1945). La notion d'antivitamine P. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **139**, 1051-1053.

Parrot, J.-L. et Cotereau, H. (1946 *a*). La vitamine P et l'oxydation de la vitamine C. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **140**, 61-62.

Parrot, J.-L. et Cotereau, H. (1946 *b*). Recherches sur l'action physiologique de la vitamine P. *Arch. int. Physiol.*, **54**, 197-200.

Parrot, J.-L. et Cotereau, H. (1957). L'économie de l'acide l-ascorbique dans l'organisme. *Revue int. Vitaminol.*, **27**, 345-364.

Parrot, J.-L. et Dambrine, M. (1956). Réduction de l'acide déhydroascorbique *in vitro* par le glutathion. *Bull. Soc. Chim. biol.*, **38**, 1355.

Parrot, J.-L. et Gabe, M. (1947). Modification de la résistance osmotique des hématies par quelques corps élevant la résistance des capillaires. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **141**, 363-364.

Parrot, J.-L. et Galmiche, P. (1945). L'avitaminose P. Action de la vitamine P sur le temps de saignement. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **139**, 948-950.

Parrot, J.-L., Galmiche, P. et Dussy, J. (1956). La fragilité capillaire en pathologie humaine. *Angéiologie*, **8**, 9.

Parrot, J.-L. et Gazave, J.-M. (1951 *a*). Réduction de l'acide déhydroascorbique par le glutathion. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **145**, 821.

Parrot, J.-L. et Gazave, J.-M. (1951 *b*). Réduction de l'acide déhydroascorbique *in vitro* par le tissu hépatique de cobaye. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **145**, 823.

Parrot, J.-L. et Lavollay, J. (1944 *a*). Sur le mode d'action de la vitamine P. *C. R. Acad. Sci. Paris*, **218**, 211-213.

Parrot, J.-L. et Lavollay, J. (1944 *b*). Vitamine P. Inactivation de l'adrénaline dans l'organisme et son inhibition par l'épicatéchol. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **138**, 82-84.

Parrot, J.-L., Gabe, M. et Cotereau, H. (1946). Sur l'avitaminose P expérimentale. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **140**, 750-754.

Parrot, J.-L., Gabe, M. et Cotereau, H. (1946 *a*). Sur la définition expérimentale de la vitamine P. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 754-757.

Parrot, J.-L., Gabe, M. et Cotereau, H. (1946 *b*). Avitaminose P. Définition de la vitamine P. *C. R. Soc. Biol. Paris*, 982-984.

Parrot, J.-L., Gazave, J. M. et Cotereau, H. (1953). Recherches sur la vitamine C2 (Vitamine P). Essai de caractérisation dans le foie de cobaye. *J. Physiol. Paris*, **45**, 209-211.

Parrot, J.-L., Lavollay, J. et Galmiche, P. (1944). Action de l'adrénaline sur la résistance capillaire et augmentation de son effet par la vitamine P. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **138**, 230-232.

Parrot, J.-L., Lavollay, J., Sevestre, J. et Galmiche, P. (1944). Vitamine P. Action de l'épicatéchol sur la résistance capillaire. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **138**, 179-181.

Pautrizel, R., Pautrizel-Bezian, A. et Tayeau, F. (1950). Substances vitaminiques P et anaphylaxie. *J. Physiol. Paris*, **42**, 702-705.

PENNY, J. R. et ZILVA, S. S. (1946). The fixation and retention of ascorbic acid by the guinea pig. *Biochem. J.*, **40**, 605.

PFANDER, W. H. et MITCHELL, H. H. (1951). Ascorbic acid requirement of the guinea pig. *Fed. Proc.*, **10**, 391.

PUIG-MUSET, P. et VALDECASAS, F. G. (1943-1944). Vitamine P. Action antioxydante. *Trab. Inst. nac. Cienc. med. Madrid*, **2**, 727-41.

PUIG-MUSET, P. et VALDECASAS, F. G. (1945-1946). Action protectrice des vitamines P et F sur l'effet des hautes pressions d'oxygène. *Trab. Inst. nac. Cienc. med. Madrid*, **5**, 389-396.

RANDOIN et LECOQ, R. (1927). Polynevrite et scorbut chronique. *Bull. Soc. Chim. biol.*, **9**, 818.

RANDOIN et NETTER, M. R. (1933). La nature chimique de la vitamine C et des vitamines C. *Bull. Soc. Chim. biol.*, **15**, 275.

REKERS, P. E. et FIELDS, J. E. (1948). Controle of hemorrhagic syndrome and reduction in X-irradiation mortality with flavanone. *Science*, **107**, 1085.

RIVA, M., MANTEGAZZA, P. et MASSARANI, E. (1962). α-pyrone derivates actives in vascular fragility. *Arzneimittel-Forsch.*, **12**, 921.

ROBINSON, F. A. (1951). *The vitamins B complex*. J. Wiley & Sons ed., N. Y.

ROSSINI, G. et ROSSI, A. (1950). Vitamin factors and the increase capillary fragility in pulmonary tuberculosis. *Acta Vitamin. Milano*, **4**, 210-218.

ROUX, D. G. et MAHIS, A. E. (1960). Selective spray reagents for the identification and estimation of flavonoids compounds associated with condensed tannins. *J. Chromatog.*, **4**, 65.

ROVATTI, B. (1948). Vitamine P2 dans la fièvre thyphoide et diverses autres maladies. *Giorn. Ospedali. Clin.*, **49**, 235-9.

RUSSEL, A. (1935). The natural tannins. *Chem. Rev.*, **12**, 165.

RUSSEL, R. (1963). Collagen formation under normal and pathological conditions. *Physiol. Abstr.*, **23**, 2881.

SALVA, J. A., NEUMANN, J. et LAVOLLAY, J. (1948). Les substances qui augmentent la resistance capillaire et leur effet sur l'hypertension adrenalique. *C. R. Acad. Sci. Paris*, **227**, 1170-1172.

SCARBOROUGH, H. (1945). Vitamin P and the vitamin P potency of foodstuffs. *Biochem. J.*, **39**, 271-278.

SCARBOROUGH et BACHARACH, A. L. (1949). *Vitam. and Horm.*, **7**, 7-10 et 10-17.

SCHROEDER, W. et GERSMEYER, P. et FREUND, H. (1956). Signification et mesure de la pression capillaire pour l'évaluation des substances qui diminuent la permeabilite capillaire. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.*, **228**, 566-575.

SCHUBERT, R. (1947). Behavior of water solutions vitamins with the serum proteins. *Int. Z. Vitamin-forsch.*, **19**, 119-179.

SCOTT, K. G. et STREI, L. (1952). Effect of bioflavones on the metabolism of I and iodinated compounds. *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* **81**, 495-497.

SERBELL, H. W. et HARRIS, R. S. (1954). *The vitamins*, N. Y. Academic Press, 2 vol. in-8°.

SESHADRI, T. R. (1948). Nuclear oxidation in the flavones and related compounds. *Proc. Indian Acad. Sci.*, **28** A, 1-18.

SEVESTRE, J., FABIANEK, J., NEUMANN, J. et LAVOLLAY, J. (1951). Recherches sur la vitamine P. *Bull. Soc. Chim. biol.*, **33**, 1571-85.

SEVESTRE, J., FABIANEK, J., NEUMANN, J. et LAVOLLAY, J. (1952). Recherches sur la vitamine P. *Bull. Soc. Chim. biol.*, **34**, 135-143.

SHERMAN, H. C., LAMER, V. K. et CAMPBELL, H. L. (1922). The quantative determination of the antiscorbutic vitamin (vitamin C). *J. Amer. chem. Soc.*, **44**, 165.

SHERMAN, H. C. et SMITH, S. L. (1931). The vitamins. *Amer. chem. Soc. Monograph.* Series. Chemical catalog, New-York.

SIVADJIAN (1949). Vitamine C. *La Chimie des Vitamines*, Gauthier-Villars, Paris, 207 p.

SOBER, H. A., MANNERING, G. J., CANNON, M. D., [illegible], C. A. et HART, E. B. (1941). Nutrition of the guinea-pig. *J. Nutr.*, **24**, 503-515.

SOKOLOFF, B. Th. et REDD, J. B. (1942). Study of vitamin P. Florida Southern Coll. Monograph 1, 39 p.

SOKOLOFF, B., REDD, J. et DUTCHER, R. (1950). Vitamin P. Protection against radiations. *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, **75**, 6.

STOKSTAD, E. L. R. (1962). Biochemistry of sol. vitamins. *Ann. Rev. Biochem.*, **31**, 483.

SVIRBELY, I. L. (1936 *a*). Effect of diets and various substances on the vitamin C content of organs of the rat. *Amer. J. Physiol.*, **116**, 446.

SVIRBELY, I. L. (1936 *b*). Vitamin C studies in the rat and guinea-pig. *J. biol. Chem.*, **116**, 543.

SZENT-GYORGYI, A. (1933). Historique de la découverte de la vitamine C. *Bull. Soc. Chim. biol.*, **15**, 694.

TAYEAU, F. et LEFEVRE, G. (1956). Action du leucocyanidol sur l'hyaluronidase. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, **95**, 132-136.

TAYEAU, F. et MASQUELIER, J. (1948). Étude chimique sur les pigments de la graine d'arachide (le chromogène). *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **15**, p. 1167.

TAYEAU, F. et MASQUELIER, J. (1949). Les pigments de la graine d'arachide (le chromogène). *Bull. Soc. Chim. biol.*, **31**, 72-75.

TAYEAU, F., MASQUELIER, J. et LEFEBVRE, G. (1951). Dosage du leucoanthocyanidol dans les graines d'arachides. *Bull. Soc. Pharm., Bordeaux*, **1**, p. 5.

TAYEAU, F., NIVET, R., MARQUEVIELLE, J. et DUMAS, M. (1958). Action du leucocyanidol sur le sérum sanguin *in vitro*. *Bull. Soc. Chim. biol.*, **40**, 671-682.

TERROINE, Th. (1956). *Les interrelations vitaminiques de l'acide ascorbique. Fruits et légumes.* C.N.R.S. Paris, 465 p.

TSCHAU-TJIAN-YANG (1950). Mesures photométriques de la perméabilité des sucres par les érythrocytes. *Schweiz. med. Wschr.*, **80**, 1157.

UNGAR, G. (1944). Action of drugs on bleeding. *J. Physiol. London*, **103**, 18.

UNGAR, G. (1947). Études biochimiques et physiologiques de deux substances actives produites par la rate. *J. Physiol., Paris*, **39**, 219.

VERNE, J. et HERBERT, S. (1951). Les types lipidiques de la cortico-surrénale. *Ann. Endocr. Paris*, **12**, 192.

VINCENT, Y. (1959). Mesure de la perméabilité capillaire. *C. R. Soc. Biol. Paris*, **133**, 1825-8.

VIRTANEN, A. I. et KIESVAARA, M. (1963). On the purity of ascorbigen preparations and their antiscorbutic effect. *Acta chem. scand.*, **17**, 848.

VOGIN, E. E. (1960). A review of Bioflavonoids. *Amer. J. Pharm.*, **132**, 363-82.

WAGNER, A. F. et FOLKERS, K. (1964). *L-ascorbic acid. Vitamins and. coenzymes.* Intersciences, N.-Y., 308.

WAUGH, W. A. et KING, C. G. (1932). Isolation and identification of vitamin C. *J. biol. Chem.*, **97**, 325.

WAWRA, C. Z. et LEYDEN WEBB, J. (1942). The isolation of a new oxidation-reduction enzyme from lemon peel (vitamine P). *Science*, **96**, 302-303, 2491.

YASUYOSHI OSHIMA, HIROYASU WATANABA et SHOZO KUWAZUKA (1960). Mechanism of metabolism of (—) epicatechin. *Bull. agr. chem. Soc. Japan*, **24**, 497-500.

ZILVA, S. S. (1937). Vitamin P. *Biochem. J.*, **31**, 915-919.

ZILVA, S. S. (1949). Vitamin P. *Biochem. J.*, **45**, 79-83.

ZAPROMETOV, M. H. (1962). Sur la destinée des catéchines dans l'organisme des animaux. *C. R. Acad. Sci. U.R.S.S.*, **44**, 1168.

ZWEIFACH, B. W. (1955). Structural Makeup of capillary wall in Bioflavonoids and the capillary. *Ann. N.-Y. Acad. Sci.*, **61**, 670.

TABLEAUX

TABLEAU I. — *Moyennes des R.C. prises 5 jours de suite sur un lot de 10 animaux normalement nourris.*

Cobaye n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Moyenne de la R.C.	31,66	31.66	31,66	33.75	30	25.83	35.41	38.33	30.83	32.5
Valeurs extrêmes										
(max.	35	32,5	32,5	35	32,5	27.5	37.5	40	32.5	35
(min.)	30	30	30	32,5	27,5	25	35	37.5	30	30
Moyenne du lot					32,16					
σm					1,68					

TABLEAU II. — *Moyennes des R.C. prises tous les 5 jours durant 35 jours sur un lot de 10 animaux normalement nourris.*

Cobaye n°	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Moyenne de la R.C.	33.43	32.81	30	27,19	29,06	30,62	39,68	35,31	30,62	31,25
Valeurs extrêmes										
(max.	35	35	32,5	30	30	32,5	42.5	37.5	32.5	32,5
(minim	32.5	30	27.5	25	27.5	27.5	37.5	32.5	30	27.5
Moyenne du lot					31,99					
σm					2,8					

TABLEAU III. — *Variations de poids des animaux normalement nourris sur une période de 35 jours, les pesées étant effectuées tous les 5 jours.*

Lot de 10 animaux.

Jours des pesées	1	5	10	15	20	25	30	35
Moyenne des poids.	398,5	417,5	434,5	450,5	469	486	498	508,5
σm	17,1	14,25	14,25	14,35	13,15	12	10,90	11,85
Mortalité	nulle							

TABLEAU IV. — *Variations de la R.C. des animaux soumis au régime de base additionné de 1 mg/100 g/jour d'acide ascorbique.*

Lot de 10 animaux.

Nombre de jours..	0	3	5	7	10	12	14	17	19	21	24	25	27
Moyenne de la R.C.	32,5	31,25	30,25	25	19,5	14,5	11,25	11,4	12,2	10,8	10,8	12,5	12,5
σm	2,64	2,14	2,47	1	1,2	1,77	2,38	2,11	2,11	1,73	2,15	1,82	1,82
N° des animaux morts							2				4-7-8		

TABLEAU IV *bis*. — *Variations de la R.C. des animaux soumis au régime de base additionné d'une forte dose d'acide ascorbique* (10 *mg*/100 *g*/*j*).

Lot de 10 animaux.

Nombre de jours..	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Moyenne de la R.C.	32,75	35,5	37,75	34,25	30,75	29,70	26	26,75	23	22	18,50	15	10,50
σm	2,85	3,58	3,92	5,25	5,25	2,9	5,54	4,4	6,65	4,46	5,75	4,22	3,22
N° des animaux morts						5		6		9	1-4	10	

N.B. — Chaque animal porte un numéro d'ordre désigné dans nos tableaux par N°. La résistance capillaire est désignée par R.C.

TABLEAU V. — *Variations de poids des animaux soumis au régime de base additionné de 1 mg/100 g/jour d'acide ascorbique*

Lot de 10 animaux

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids	404	400	390	381	375	355,5	358,3
σm	9,5	17,65	19	24,8	30	69,50	42,50
N° des animaux morts					2		7-8

TABLEAU V *bis*. — *Variations de poids des animaux soumis au régime de base additionné de fortes doses d'acide ascorbique (10 mg/100 g/jour).*

Lot de 10 animaux.

Jours des pesées	0	10	20	30	40	50	60
Moyenne des poids	396	376	312	283,88	251,25	254	223,75
σm	9,5	22,7	16,3	25,4	36,2	4,65	14,4
N° des animaux morts				5	6	1-4-9	10

TABLEAU VI. — *Variations de la R.C. des animaux soumis au seul régime de base.*

Lot de 10 animaux.

Nombre de jours	0	3	5	7	10	12	14	16	17	19	21	23	25	27
Moyenne de la R.C.	31,5	30	26,75	22,5	15,75	13	11		10,62	9,64	10		9,5	10
σm	2,53	1,38	2,53	4,2	3,06	2,64	2,21		2,35	2,16	1,54		1,78	1,12
N° des animaux morts								5	10	32		2-4		

TABLEAU VII. — *Variations de poids des animaux soumis au régime de base seul.*

Lot de 10 animaux.

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids	404,5	395	373	350	359,5	372	365
σm	13,3	15,8	25,2	27,4	25,8	17,5	2
N° des animaux morts				5	2-4-7-10		

TABLEAU VIII. — *R.C. des animaux traités par des doses faibles de Catéchine fraîche.*

Lot de 6 animaux { 3 animaux G 1, 2 et 3 ; 3 animaux M 4, 5 et 6 }

Nombres de jours	0	2	4	7	9	11	14	16	18	21	23	25	27
Moyenne de la R.C.	30	31,25	30	29,1	27,9	28,3	28,75	27,08	28,3	27,9	27,9	27,08	27,08
σm	1,82	1,78	0,91	3,12	2,3	1,82	2,38	2,28	2,77	1,51	2,11	1,55	1,55
Mortalité	nulle												

TABLEAU IX. — *Variations de la R.C. des animaux traités par des doses fortes de Catéchine fraîche.*

Lot de 6 animaux { 3 animaux G 1, 2 et 3 ; 3 animaux M 4, 5 et 6 }

Nombre de jours	0	2	4	7	9	11	14	16	18	21	23	25	27
Moyenne de la R.C.	30	30,8	30	26,6	25,4	24,5	23,33	22,08	20,8	20	18,75	19,1	17,9
σm	2,74	2,53	1,88	2,17	1,51	1,75	2,74	1,52	3,65	0,92	2,74	2,15	2,3
Mortalité	nulle												

TABLEAU X. — *Variations de poids des animaux ayant reçu 1 mg 100 g jour de Catéchine marche*

Lot de 6 animaux { 3 animaux G 1, 2 et 3 / 3 animaux M 4, 5 et 6

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids.	396,6	381,7	373,3	370,6	370,1	393,0	[illegible]
σm.....	16,40	18,5	17,1	14,6	12,5	15,8	18,85
Mortalité	nulle						

TABLEAU XI. — *Variations de poids des animaux ayant reçu 0,1 mg 100 g jour de Catéchine marche.*

Lot de 6 animaux { 3 animaux G 1, 3 et 4 / 3 animaux M 4, 5 et 6

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids.	400	391,6	383,3	375,8	368,3	362,5	350,0
σm	17,5	14,60	18,50	15,50	14,60	15,50	14,60
Mortalité	nulle						

TABLEAU XII. — *Variations de la R.C. des animaux recevant 0,1 mg 100 g et par jour de Catéchine altérée.*

Lot de 6 animaux { 3 animaux G 1, 2 et 3 / 3 animaux M 4, 5 et 6

Nombre de jours..	0	2	4	7	9	11	14	16	18	21	23	25	[illegible]
Moyenne de la R.C.	31,2	29,6	27,1	24,6	22,9	19,6	17,9	14,2	12,9	12,5	11,5	10	8 [illegible]
σm.....	2,28	1,52	2,42	1,52	2,28	2,42	3,28	3,03	2,28	2,25	1,84	1,33	[illegible]
N° des animaux morts											6		2

TABLEAU XIII. — *Variations de la R.C. des animaux recevant 1 mg 100 g jour de Catéchine altérée.*

Lot de 6 animaux { 3 animaux G 1, 2 et 3 / 3 animaux M 4, 5 et 6

Nombre de jours..	0	2	4	7	9	11	14	16	18	21	23	25	27
Moyenne de la R.C.	31,2	29,6	22,5	17,9	14,2	11,2	10	10	10	7,5	7,5	7,5	7,5
σm.....	2,72	2,15	3,64	2,42	2,74	3,64	1,44						
N° des animaux morts							4-6	5	2		1		

TABLEAU XIV. — *Variations de poids des animaux ayant reçu 0,1 mg 100 g jour de Catéchine altérée.*

Lot de 6 animaux.

Jours de pesées	0	4	6	14	19	24	28
Moyenne des poids.	392,5	392,5	385	378,3	366,6	352	341,2
σm	22,80	19,30	20,05	20	19,50	21,42	24,45
N° des animaux morts					6	2	

TABLEAU XV. — *Variations de poids des animaux ayant reçu 1 mg 100 g jour de Catéchine altérée.*

Lot de 6 animaux.

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids.	393,3	378,3	350	322,5	330	305	310
σm.....	17,05	23,40	29,10	37,50	31,70	28,20	
N° des animaux morts			4-6	2	1		

TABLEAU XVI. — *Variations de la R.C. des animaux ayant reçu du Leucoanthocyanidol à la dose de 0,1 mg/100 g/jour.*

Lot de 5 animaux

Nombre de jours..	0	2	4	7	9	11	14	16	18	21	23	25	28
Moyenne de la R.C.	30,5	30,5	31	29,5	28	27,5	24	23	21,5	19,5	19,5	19	18
σm.....	2,12	1,79	1,34	0,94	1,79	1,12	1,34	1,79	1,34	0,94	0,94	1,34	2
Mortalité....	nulle												

TABLEAU XVII. — *Variations de la R.C. des animaux ayant reçu du Leucoanthocyanidol à la dose de 1 mg/100 g/jour.*

Lot de 5 animaux.

Nombre de jours..	0	2	4	7	9	11	14	16	18	21	23	25	28
Moyenne de la R.C.	31	30,5	30	32,5	31,5	33	29,5	30,5	30,5	28	29	29	29
σm.....	1,57	1,79	2,24	3,32	3,14	2,9	2,9	2,9	2,9	2,68	3,68	3,68	3
Mortalité ...	nulle												

TABLEAU XVIII. — *Variations de la R.C. des animaux ayant reçu des Polymères à la dose de 0,1 mg/100 g/jour.*

Lot de 5 animaux.

Nombre de jours..	0	2	4	7	9	11	14	16	18	21	23	25	28
Moyenne de la R.C.	30	28,5	24,5	19,5	16,5	16,9	11,9	10,6	10,6	10	10	9,2	9,2
σm.....	3,13	3,13	4,02	5,14	3,8	5,05	3,25	2,06	2,1	—	2,2	1,35	1,35
N° des animaux morts					1					4			

TABLEAU XIX. — *Variations de la R.C. des animaux ayant reçu des Polymères de la catéchine à la dose de 1 mg/100 g/jour.*

Lot de 5 animaux.

Nombre de jours	0	2	4	7	9	11	14	16	18	21
Moyenne de la R.C...	30,5	27,5	21,5	15,5	10,5	9,3	7,5	7,5	7,5	
σm	1,79	1,12	3,13	2,9	1,79	1,14	—	—	—	
N° des animaux morts.						5	3	1	4	2

TABLEAU XX. — *Variations de poids des animaux ayant reçu du Leucoanthocyanidol à 0,1 mg/100 g/jour.*

Lot de 5 animaux.

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids....	397	390	393	382	371	357	349
σm	29,80	25,20	24	23,40	23,40	12	11,20
Mortalité	nulle						

TABLEAU XXI. — *Variations de poids des animaux ayant reçu du Leucoanthocyanidol à 1 mg/100 g/jour.*

Lot de 5 animaux.

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	24
Moyenne des poids....	397	389	392	392	393	395	397
σm	21,50	17,75	15,12	3,48	3,48	3,30	4,20
Mortalité	nulle						

TABLEAU XXII. — *Variations de poids des animaux traités par [illegible] à la dose de 2,2 mg/100 g/jour.*

Lot de 8 animaux.

Jours de pesées	2	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids	204	188	180	193	181,2	240	223,33
em	28	27,80	27,33	30,20	20,00	33,08	32,86
N° des animaux morts		2			4		

TABLEAU XXIII. — *Variations de poids des animaux traités par [illegible] à la dose de 2 mg/100 g/jour.*

Lot de 8 animaux.

Jours de pesées	2	4	9	14	19	24	28
Moyennes des poids	180	172	133	200,25	200	—	—
em	27,82	27,22	28,80	24,20		—	—
N° des animaux morts					1-3-4-5	2	

TABLEAU XXIV. — *Variations de la R.C. des animaux traités par la Rutine par voie orale à la dose de 2,2 mg/100 g/jour.*

Lot de 10 animaux.

Nombre de jours	2	3	5	7	10	12	14	16	19	21	23	25	27
Moyennes de la R.C.	30,5	27,5	27,5	20,75	25,25	22,25	21,25	20,5	17,75	17,75	16	14	13,75
em	2,2	2,04	1,42	2,00	2,00	2,18	2,04	2,2	2,16	1,44	2	1,79	1,83
Mortalité	nulle												

TABLEAU XXV. — *Variations de poids des animaux traités par la Rutine par voie orale à la dose de 2,2 mg/100 g/jour.*

Lot de 10 animaux.

Jours de pesées	2	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids	300	282	272,5	301	240,5	338	320
em	23,00	24,8	22,20	23	21,80	19,40	23
Mortalité	nulle						

TABLEAU XXVI. — *Variations de la R.C. des animaux traités par [illegible] par voie orale à la dose de [illegible] mg/100 g/jour.*

Lot de [illegible] animaux.

Nombre de jours	2	3	5	7	10	12	14	17	19	21	23	25	27
Moyennes de la R.C.	32	33	32,5	29,5	27	22,5	21,5	18	18,12	16,25	15	[illegible]	[illegible]
em	2,40	1,70	2,22	1,70	1,70	2,23	2,40	2,0	1,87	2,10	1,33	[illegible]	2,11
N° des animaux morts									6			2	

TABLEAU XXVII. — *Variations de la R.C. des animaux traités par [illegible] par voie orale à la dose de [illegible] mg/100 g/jour.*

Lot de [illegible] animaux.

Nombre de jours	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Moyennes de la R.C.	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	16,25	11,02	11
em	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1,73	[illegible]	1,34	1,34	1,40	1,24	1,04
N° des animaux morts										2			[illegible]

TABLEAU XXVIII. — *Variations de poids des animaux traités par l'Esculétol à la dose de 1 mg/100 g/jour par voie orale*

Lot de 5 animaux.

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids....	396	383	368	353	353,75	363,33	356,66
σm.....	21,70	24,10	31,30	31,60	29,90	18,75	16,85
N° des animaux morts.					4	1	

TABLEAU XXIX. — *Variations de poids des animaux traités par l'esculétol à la dose de 5 mg/100 g/jour par voie orale.*

Lot de 5 animaux.

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids....	398	389	378	361	347	336,25	343,33
σm.....	9,40	12,55	13,90	20,80	27,30	37,70	39,40
N° des animaux morts.					2	5	

TABLEAU XXX. — *Variations de la R.C. des animaux traités par les Citroflavonoides.*

Lot de 6 animaux.

Nombre de jours..	0	2	4	7	9	11	14	16	18	21	23	25	27
Moyenne de la R.C.	30,8	32	30,8	27,5	25,8	24,1	21,6	21,2	19,1	17	17,5	15	145
σm.....	3,65	3,38	4,2	3,65	3,03	4,56	2,74	3,19	2,74	1,79	2,24	2,24	3,35
N° des animaux morts										5			

TABLEAU XXXI. — *Variations de poids des animaux traités par les Citroflavonoides.*

Lot de 6 animaux.

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids....	395,8	392,5	393,3	383,3	372,5	376	367
σm.....	18,85	20,10	22,50	28	27,40	11,60	12,05
N° des animaux morts..					5		

TABLEAU XXXII. — *Variations de la R.C. des animaux traités par la 7-Hydroxyflavone.*

Lot de 5 animaux.

Nombre de jours..	0	3	5	7	10	12	14	18	20	22	25	27
Moyenne de la R.C.	30	29	29	29	26,5	29	28,5	26	26,5	25,5	24	25
σm.....	1,11	1,34	1,34	2	1,34	1,34	1,34	1,34	1,34	0,93	2,45	1,11
Mortalité....	nulle											

TABLEAU XXXIII. — *Variations de poids des animaux traités par la 7 Hydroxyflavone.*

Lot de 5 animaux

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids....	394	383	377	377	382	384	389
σm.....	14,75	23,2	23,2	20,6	21,9	19,2	17
Mortalité	nulle						

TABLEAU XXXIV. — *Variations de la R.C. des animaux traités par la 7 Hydroxy Isoflavone.*

Lot de 5 animaux.

Nombre de jours..	0	2	5	7	9	12	14	16	19	21	23	25	27
Moyenne de la R.C.	31	32	29,5	29,5	29	27,5	28,5	28,4	26	27,5	27,5	27,5	27,5
σm.....	4,02	2,9	2,68		2		2	2,68	4,24	4,46	4,46	4,46	3,34
Mortalité...	nulle												

TABLEAU XXXV. — *Variations de la R.C. des animaux traités par la 5-7 Dihydroxy Flavone.*

Lot de 5 animaux.

Nombre de jours..	0	2	4	7	9	11	14	16	18	21	23	25	27
Moyenne de la R.C.	31,5	32,5	33	30,5	31,5	32,5	31	31	31	29	30,5	31	31
σm.....	1,34	1,11	1,79	1,79	1,79	1,11	2	1,34	1,34	2	1,79	1,79	1,34
Mortalité....	nulle												

TABLEAU XXXVI. — *Variations de la R.C. des animaux traités par la 7 Éthoxy Isoflavone.*

Lot de 5 animaux.

Nombre de jours..	0	2	4	7	9	11	14	16	18	21	23	25	27
Moyenne de la R.C.	32	29,5	28	27	26,5	26	27	27	27,5	25,5	25	25	24
σm.....	5,10	2,9	2,9	2,9	3,57	3,12	2,9	2,9	4,46	3,8	3,35	2,23	2,45
Mortalité...	nulle												

TABLEAU XXXVII. — *Variations de la R.C. des animaux traités par la 5-7 Dihydroxy Flavone Diacétate de Sodium.*

Lot de 5 animaux.

Nombre de jours..	0	2	5	7	9	12	14	16	19	21	23	25	27
Moyenne de la R.C.	30,5	30,5	29,5	31	31,5	28,5	30	30,5	28	29	30,5	31	32
σm.....	4,67	1,79	1,79	2,45	2,45	2	2,23	2,68	2,68	3,57	2,68	3,12	3,12
Mortalité...	nulle												

TABLEAU XXXVIII. — *Variations de la R.C. des animaux traités par la 5-7 Dihydroxy Isoflavone 2 Carboxylate de Sodium.*

Lot de 5 animaux .

Nombre de jours..	0	2	4	7	9	11	14	16	18	21	23	25	27
Moyenne de la R.C.	32	34	35	32	32	33	30,5	31	32,5	30	32,5	32	33
σm.....	4,8	4,12	2,54	3,35	1,45	2	1,79	1,34	1,11	2,23	2,23	1,49	2,9
Mortalité ...	nulle												

TABLEAU XXXIX. — *Variations de poids des animaux traités par la 7 Hydroxy isoflavone.*

Lot de 5 animaux

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids	398	392	392	391	384	380	381
σm.....	11,60	10,50	15,30	14,30	12,50	13,40	14,30
Mortalité	nulle						

TABLEAU XL. — *Variations de poids des animaux traités par la 5-7 Dihydroxy flavone*

Lot de 5 animaux

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids	400	396	392	391	389	385	381
σm	13,49	12,05	11,60	11,85	12,30	13,42	14,3
Mortalité	nulle						

TABLEAU XLI. — *Variations de poids des animaux traités par la 5-7 Dihydroxy isoflavone*

Lot de 5 animaux

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyennes des poids	402	396	388	387	383	378	372
σm	17,35	14,3	13,8	13,25	13,8	12,3	16
Mortalité	nulle						

TABLEAU XLII. — *Variations de poids des animaux traités par la 5-7 Dihydroxy diacétate de Sodium*

Lot de 5 animaux.

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids	402	399	398	397	396	394	392
σm	4,9	5,8	7,15	8,45	9,32	12,5	13,75
Mortalité	nulle						

TABLEAU XLIII. — *Variations de poids des animaux traités par la 5-7 Dihydroxy isoflavone 2 carboxylate de Sodium.*

Lot de 5 animaux.

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids	401	399	401	397	395	396	395
σm	12,1	8,45	7,6	7,6	8,85	7,6	8,35
Mortalité	nulle						

TABLEAU XLIV. — *Variations de la R.C. des animaux soumis au régime scorbutigène sans acide ascorbique et avec divers profacteurs P.*

Lot de 12 animaux { 3 animaux F 1, 2 et 3 ; — I 4, 5 et 6 ; — C 7, 8 et 9 ; — R 10, 11 et 12

Nombre de jours	0	3	5	7	10	12	14	17	19	21	24	27
Moyenne de la R.C.	31,25	30	26,04	23,12	19,58	15,41	13,75	11,36	10,22	10,27	9,56	9,28
σm	0,79	0,69	1,03	1,22	0,96	1,13	0,87	0,79	0,54	1,49	1,2	1,2
N° des animaux morts								2		6-12	7	1

TABLEAU XLV. — *Variations de poids des animaux soumis au régime scorbutigène sans acide ascorbique et avec divers profacteurs P.*

Lot de 12 animaux { 3 animaux F 1, 2 et 3 ; — I 4, 5 et 6 ; — C 7, 8 et 9 ; — R 10, 11 et 12

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids	401,25	394,17	385	374,16	359,09	365	362,84
σm	10,05	14,2	14,5	22,7	10,05	16	16,3
N° des animaux morts.				2		6-7-12-1	

Tableau XLVI. — Variations de la R.C. des animaux traités par [illegible]

Lot de [illegible] animaux.

Nombre de jours	[illegible]	[illegible]	4	[illegible]	[illegible]	[illegible]	14	[illegible]	18	[illegible]
Moyenne de la R.C.	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	42	[illegible]	[illegible]	[illegible]
em		[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Mortalité	nulle									

Tableau XLVII. — Variations de la R.C. des animaux traités par [illegible] à la dose de [illegible] mg [illegible]

Lot de [illegible] animaux.

Nombre de jours	[illegible]	[illegible]	4	[illegible]	[illegible]	[illegible]	14	[illegible]	18	20
Moyenne de la R.C.	[illegible]	[illegible]	28	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	44	40	[illegible]
em		2	[illegible]	2,08	[illegible]	[illegible]	[illegible]	2,0	[illegible]	2,0
Mortalité	nulle									

Tableau XLVIII. — Variations de poids des animaux traités par [illegible]

Lot de [illegible] animaux.

Jours de pesées	[illegible]	4	[illegible]	14	[illegible]	21
Moyenne des poids	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
em	24	23,0	23,0	21,4	22,5	21,4
Mortalité	nulle					

Tableau XLIX. — Variations de poids des animaux traités par [illegible]

Lot de [illegible] animaux.

Jours de pesées	[illegible]	4	[illegible]	14	[illegible]	[illegible]
Moyenne des poids	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
em	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
Mortalité	nulle					

Tableaux L à LVII : voir dans le texte.

Tableau LVIII. — [illegible]

Lot de [illegible] animaux.

Nombre de jours	[illegible]
Moyenne de la R.C.	[illegible]
em	[illegible]
Mortalité	nulle

TABLEAU LIX. — *Action sur la R.C. d'extraits de foie d'animaux carencés (régime de base + acide ascorbique) (C) par voie orale.*

Lot de 3 animaux.

Nombre de jours..	0	3	5	7	10	12	14	17	19	21	23	25	27
Moyenne de la R.C.	31,66	30	27,5	24,1	21,66	20	16,6	15	10,8	10	9,16	11,25	11,25
σm.....	2,72	2,04	2,04	1,39	1,37		1,39	2,04	1,35	2,04	1,39	5	1,76
N° des animaux morts												3	

TABLEAU LX. — *Action sur la R.C. d'extraits de foie d'animaux ayant reçu de la Catéchine (Cat) avec le régime de base + acide ascorbique par voie orale.*

Lot de 3 animaux.

Nombre de jours..	0	2	5	7	9	12	14	16	19	21	23	25	27
Moyenne de la R.C.	31,66	31,66	27,5	27,5	25,8	24,1	24,1	24,1	24,1	24,1	23,33	23,33	24,1
σm.....	4,95	2,72	2,05	2,05	3,38	1,39	3,43	3,43	3,43	3,43	3,4	3,4	3,43
Mortalité ..	nulle												

TABLEAU LXI. — *Action sur la R.C. d'extraits de foie d'animaux ayant reçu de la 5-7 Dihydroxy Isoflavone avec le régime de base + acide ascorbique* (1).

Lot de 3 animaux.

Nombre de jours..	0	2	4	7	9	11	14	16	18	21	23	25	27
Moyenne de la R.C.	31,66	31,66	30	28,3	27,5	29,1	27,5	26,66	27,50	26,66	26,66	26,66	26,6
σm.....	2,72	1,37	2,04	2,86	2,04	1,44		2,72		1,37	1,37	1,37	1,37
Mortalité...	nulle												

TABLEAU LXII. — *Variations de poids des animaux recevant par voie orale des extraits de foie d'animaux normalement nourris (N).*

Lot de 3 animaux

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids....	405	401,6	398,3	390	391,6	393,3	385
σm	4,1	2,7	6,8	4,1	2,7	2,74	4,1
Mortalité	nulle						

TABLEAU LXIII. — *Variations de poids des animaux recevant par voie orale des extraits de foie d'animaux carencés (régime de base + acide ascorbique (C).*

Lot de 3 animaux.

Jours des pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids....	401,6	393,3	380	361,6	343,33	328,33	312,5
σm	15	17,8	20,4	23,3	31,20	35,40	34,8
N° des animaux morts..						3	

TABLEAU LXIV. — *Variations de poids des animaux recevant par voie orale des extraits de foie d'animaux ayant reçu de la Catéchine (Cat) avec le régime de base + acide ascorbique.*

Lot de 3 animaux.

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids....	398,3	386,6	378,3	368,3	373,3	381,6	278,3
σm	19,1	19,05	21,8	22,4	21,8	19,05	21,05
Mortalité	nulle						

TABLEAU LXV. — *Variations de poids des animaux recevant par voie intrapéritonéale. des extraits de foie d'animaux ayant reçu de la 5-7 Dihydroxy isoflavone, avec le régime de base + acide ascorbique* (1).

Jours de pesées	0	4	9	14	19	24	28
Moyenne des poids....	400	395	386,6	380	375	381,6	376,6
σm	16,35	12,25	13,8	10	8,2	30,2	13,8
Mortalité	nulle						

Librairie Masson et Cie, Paris. — Dépôt légal 1966 (1er trimestre) : 4275.
Poitiers. — S.F.I.L. et Imp. Marc Texier réunies. — *Printed in France.*

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Substances modifiant l'action des hormones mâles sur leurs récepteurs.

Vu et approuvé :
Paris, le 5 Mai 1965
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
Marc ZAMANSKY.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
Jean ROCHE.